

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE PARIS

25

ANNEE 1971

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par P. V.H. BUU HOI

né le 24 février 1944 à Paris XVIe

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE QUELQUES HOMOLOGUES DE LA

PARA-HYDROXYPROPIOPHENONE

Président : Monsieur le Professeur M. PERRAULT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543719_0021

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE PARIS

ANNEE 1971

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par P. V.H. BUU HOI

né le 24 février 1944 à Paris 16 ème

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE QUELQUES HOMOLOGUES DE LA
PARA-HYDROXYPROPIOPHENONE

Président : Monsieur le Professeur M. PERRAULT.



A mes Grands Parents

A ma Mère

A mon Père

A ma femme

A ma fille

Avec toute mon affection

A Monsieur le Professeur Marcel PERRAULT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Pour les encouragements qu'il nous a
prodigués.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur Paul PADOVANI

Monsieur le Professeur Maurice MERCADIER

Monsieur le Professeur Charles COURY

Monsieur le Professeur Henri BOUR

Monsieur le Professeur Robert ANDRE

Monsieur le Professeur André BUGE

Monsieur le Professeur Robert MALLET

Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Monsieur le Professeur Albert NETTER

A Madame LAROCHE NAVARRON

Président Directeur Général des
Laboratoires LAROCHE NAVARRON.

Pour l'intérêt qu'elle a porté
à nos recherches.

Aux membres du Service Scientifique des
Laboratoires LAROCHE NAVARRON.

Madame le Docteur S. CUNCI

Madame A. KRIKORIAN-MANOUKIAN

Mademoiselle D. COUMARCEL

Monsieur J. Cl. BONDIOU

UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires :

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	BUGNARD L.	Biophysique
	CAROLI J.	Médecine
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GOSSET J.	Chirurgie
	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	LELORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie
	MAROIS M.	Histologie
	MERCER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique

MM. NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anatomie Pathologique
PERRAULT M.	Médecine
POLONOVSKI Claude	Pédiatrie
POLONOVSKI Jacques	Biochimie
RICHET G.	Néphrologie
WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

MM. CHALUT J.	Radiologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
GIRARD F.	Physiologie	ROUX Ch.	Embryologie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie		

Maîtres de Conférences

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. GUIRAUDON G.	Anatomie
ARDAILLOU R.	Physiologie	HERMAN D.	Médecine
BAUX S.	Chirurgie	HUGUET Cl.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
BOURY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
BRICOUT F.	Bactério. Virol.	LEVY V.G.	Médecine
CATINAT J.	Médecine	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MENSCH B.	Biophysique
CHOUARD Cl.	O.R.L	MERY J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CONTAMIN F.	Médecine	PIERON R.	Médecine
COSCAS G.	Ophthalmologie	POULET J.	Médecine
DAURTY P.	Chirurgie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	PICHARDET J.M.	Pédiatrie
DOYON D.	Radiologie	ROLAND J.	Anatomie Pathologique
DRY J.	Médecine	SALAT J.	Obstétrique
DUHAMEL G.	Hématologie	SALMON Ch.	Hématologie
FOUET P.	Thérapeutique	SANTARELLI J.	Obstétrique
GAUTIER H.	Physiologie	WARGON H.	Médecine Exp.
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	WEINMANN S.	Biochimie

Enseignants Associés

M.C.A. Associé - M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

S O M M A I R E

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER

- ETAT ACTUEL DE LA P.O.P. -

1° - PRINCIPALES ACTIVITES PHYSIOLOGIQUES :

Le pouvoir oestrogène

L'action antigonadotrope

L'action anti T.S.H.

Action anti STH (GH)

Action sur l'A.C.T.H

Action sur la structure de l'hypophyse.

2° - ACTIVITE THERAPEUTIQUE :

A - LES SYNDROMES DITS HYPERFOLLICULINIQUES

- a) Les troubles de la ménopause climatérique
- b) L'ovarite scléro-kystique et les troubles de l'ovaire unique
- c) Les troubles des règles
- d) La fibromyomatose utérine
- e) Les grossesses hyperhormonales
- f) De nombreuses affections que l'on peut également faire entrer dans le cadre des syndromes dits hyperfolliculiniques.

B - LES DYSFONCTIONNEMENTS THYROIDIENS

C - FONCTION SOMATOTROPE

D - LA P.O.P. EN CANCEROLOGIE :

- 1) Les chorio-épithéliomes
- 2) Les cancers du sein
- 3) Les autres cancers
- 4) Activité cancérostatique expérimentale.

E - LA P.O.P. EN DERMATOLOGIE :

- a) Affections cutanées des états d'inflation hormonale.
- b) Les troubles de la pigmentation.

F - LA P.O.P. EN NEURO-PSYCHIATRIE

CHAPITRE SECOND

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES 4 HOMOLOGUES SUPERIEURS DE LA P.O.P.

I - ETUDE DE L'ACTIVITE OESTROGENE

- A.- Méthode utilisée
- B.- Résultats
- C.- Conclusions

II - ETUDE DE L'ACTIVITE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

1°) Le pouvoir hypnotique propre :

- a) Protocole expérimental
- b) Résultats
- c) Conclusion.

2°) Potentialisation du sommeil à l'hexobarbital :

- a) Principe
- b) Technique
- c) Résultats
- d) Conclusions.

3°) Actimétrie:

- a) Principe
- b) Technique
- c) Résultats
- d) Conclusions.

CHAPITRE TROISIEME

DISCUSSION DES RESULTATS

A.- POUVOIR OESTROGENE

B.- ACTIVITE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

- 1) Au point de vue pouvoir hypnotique propre
- 2) Sur le test de potentialisation du sommeil induit par l'hexobarbital
- 3) Dans le test de l'actimétrie chez la souris

C.- ACTIVITE FRENATRICE SUR LA FONCTION HYPOPHYSAIRE

CONCLUSIONS GENERALES ET SUGGESTIONS D'ORDRE THERAPEUTIQUE

CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

Connue chimiquement depuis de nombreuses années, mais introduite en thérapeutique par Marcel PERRAULT en 1949, la P.O.P.* est un produit remarquable par la simplicité de sa formule, représentant une demi molécule de STILBESTROL, par son action de frénation de l'appareil hypothalamo-hypophysaire qui porte sur la plupart des stimulines de l'antéhypophyse, enfin par l'absence d'effets parasites (notamment l'absence d'activité oestrogène) et son innocuité totale, même à hautes doses.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier sommairement en prélude à des travaux expérimentaux plus complets, quelques corps de structure voisine, mais comportant une chaîne latérale de longueur croissante.

On sait, en effet, qu'il existe une relation étroite entre la composition chimique et surtout la structure spatiale d'un produit et son activité notamment oestrogène, une modification légère entraînant la disparition de certaines propriétés ou leur renforcement.

Nous avons étudié deux propriétés pharmaco-dynamiques faciles à mettre en lumière : l'activité oestrogène et l'action sédatrice sur le système nerveux central de 4 homologues de la P.O.P.

- 1a Para-hydroxybutyrophénone (POB)
- 1a Para-hydroxyvalerophénone (POV)
- 1a Para-hydroxyheptanophénone (POH)
- 1a Para-hydroxyhexahydrobenzophénone (POHB).

* (Para-oxypropionophénone, Frénantol, H-365).

La présente thèse comportera :

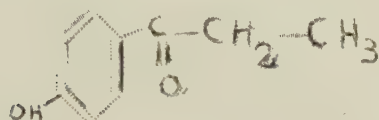
- dans un premier chapitre, une étude de la P.O.P. et de ses principales indications thérapeutiques actuelles.
- dans un second chapitre, une étude de la pharmacologie des 4 produits qui ont fait l'objet de notre expérimentation.
- un troisième chapitre sera consacré aux possibilités expérimentales et peut-être thérapeutiques ouvertes par cette étude et des travaux déjà publiés portant sur ces composés.

- CHAPITRE I -

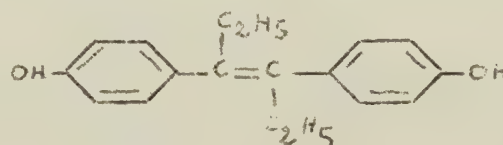
ETAT ACTUEL DE LA P.O.P.

=====

Demi molécule du STILBESTROL, la P.O.P. était connue chimiquement depuis de nombreuses années. Elle avait, en effet, été synthétisée par PERKINS en 1889, puis par GOLDZWEIG et KAISER, dont la méthode modifiée permit d'obtenir des quantités suffisantes pour un essai clinique.



P.O.P.



Diethylstilboestrol

Ses propriétés de frénateur hypophysaire de synthèse furent découvertes par Marcel PERRAULT, lors du traitement d'un cas de chorio-épithéliome malin avec métastase pulmonaire. Ce cas fut guéri cliniquement et biologiquement avec cette monothérapie (1).

Le produit fut alors essayé avec succès dans des cas de maladie de Basedow à forte dominance hypophysaire (2) (3), puis dans de nombreux cas d'hyperstimulinie hypophysaire.

Les nombreux travaux dont il a fait l'objet depuis, tant sur le plan expérimental que clinique, ont fait la preuve de son action sur le système hypothalamo-hypophysaire.

1°) PRINCIPALES ACTIVITES PHYSIOLOGIQUES :

Nous passerons rapidement en revue les principaux travaux expérimentaux.

Un certain nombre de résultats négatifs s'expliquent par l'insuffisance des doses administrées (55).

./...

Le pouvoir oestrogène étudié sur la rate castrée par le test d'ALLEN DOISY, (6) s'est montré 35.000 fois inférieur à celui du Stibestrol par voie sous cutanée et pratiquement nul par voie orale.

L'action antigonadotrope :

- sur FSH - LH (ICSH) : Remarquablement constante, elle semble inégale selon la stimuline considérée. L'activité sur la production de LH étant plus importante que sur FSH. En effet, chez la femelle l'absence de corps jaune avec atrophie du stroma et de la thèque contraste avec de nombreux follicules en croissance, et chez le mâle la régression des vésicules séminales, de la prostate et de la glande interstitielle du testicule, s'accompagne d'une conservation de la spermatogenèse (6).
On observe chez la truie une diminution de la prolifération de l'épithélium vaginal et la suppression des chaleurs (484).
- sur la Prolactique : L'action est douteuse pour certains (6), elle est inhibitrice avec modifications histologiques caractéristiques de la glande mammaire selon des travaux plus récents (538).
- Le niveau d'action se situe sur l'appareil hypothalamo-hypophysaire, comme le montre l'absence d'apparition de cellules de castration, chez les animaux traités par la P.O.P. et la possibilité de réactiver l'ovaire par des gonadotrophines chorioniques pendant un traitement par la P.O.P. (243).

Action anti T.S.H. : démontrée de façon directe chez la souris (6), par l'inhibition de l'action du propylthiouracile (6) (33), enfin par l'action sur la métamorphose des batraciens (225).

Action anti S.T.H. (GH) : Elle a été démontrée de façon directe par son activité inhibitrice sur la croissance du rat et de la souris (6), sur le développement des larves de batraciens (225), enfin sur la croissance des os longs (321).

De façon indirecte par son action hypoglycémiante avec diminution du taux de glycogène hépatique (137)-(138).

Action sur l'A.C.T.H. : Elle est unanimement reconnue comme très faible, une hypertrophie discrète des surrénales a été obtenue après des traitements très prolongés à fortes doses.

Action sur la structure de l'hypophyse : Divers phénomènes ont été observés, vacuolisation des cellules basophiles (7), dégranulation des cellules éosinophiles. Ces résultats sont inconstants (6).

2°) ACTIVITE THERAPEUTIQUE

A - LES SYNDROMES DITS HYPERFOLLICULINIQUES :

Pathologie de l'axe hypophyso-ovarien.

a) Les troubles de la ménopause climatérique :

L'inflation hyper hormonale intéresse ici manifestement l'échelon neuro-hypophysaire.

Le trouble majeur : les bouffées de chaleur sont attribuées classiquement à l'hyper sécrétion de F.S.H.

BAUER a observé l'action de la P.O.P. chez 34 femmes atteintes de troubles ménopausiques divers, résistant à un traitement par les oestrogènes. Il obtint 31 améliorations (308). Ces résultats ont été confirmés notamment par l'étude de POCKRANDT en Allemagne (372).

La P.O.P. est surtout active au moment de la pré-ménopause, stade hyperhormonal où la sécrétion oestrogénique n'est pas encore touchée.

Les modalités d'administration du produit ont été précisées par M.PERRAULT, qui insiste sur la nécessité de doses suffisantes, 1 g/jour en moyenne, d'un traitement suffisamment prolongé et de certaines associations thérapeutiques (neuro sédatives, et dans certains cas, hormonales) (503).

./...

b) L'ovarite scléro-kystique et les troubles de l'ovaire unique.

L'ovarite scléro-kystique réalise un syndrome hyperhormonal vrai avec hyperfonctionnement hypophysaire.

De très bons résultats ont été obtenus avec la P.O.P. Ainsi, sur 90 malades traitées par l'association P.O.P., extrait thyroïdien, sédatifs nervins et régime de restriction calorique, BOULARD, GAUTRAY et PECOLLO ont enregistré 55 % de très bons résultats avec amélioration des troubles fonctionnels et généraux, disparition de la dystrophie kystique des ovaires. Dans 30 % des cas, sédation analogue mais persistance des signes locaux, enfin, 15 % des cas n'ont pas été influencés par la thérapeutique (331). Ces résultats ont été confirmés depuis, par de nombreuses études (352) (478) (506).

Les troubles de l'ovaire unique sont particulièrement intéressants à étudier et l'action de la P.O.P. sur ces troubles vient confirmer les observations précédentes.

EZES observa chez plusieurs de ces malades une sédation des troubles fonctionnels, avec retour à la normale du volume de l'ovaire, des dosages hormonaux et un ovaire qui n'augmentait plus de volume.

Les études de BOULARD, GAUTRAY et PECCOLO, et celles de CRANGU notamment, confirment cette action et montrent que l'équilibre physiologique obtenu est d'autant plus proche de la normale que les déficiences périphériques sont minutieusement corrigées.

Une véritable prévention est possible, indiquée si les tests cyto-hormonaux révèlent un état hyperhormonal (532).

c) Les troubles des règles

Une action favorable de la P.O.P. a été observée notamment dans les syndromes pré-menstruels et intermenstruels (218) avec une efficacité sur des manifestations extrêmement polymorphes (congestives, nerveuses, viscérales ou de rétention aqueuse).

Dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamique, dans les dysménorrhées hyperhormonales, dans certains cas où les irrégularités menstruelles s'accompagnaient de stérilité, on a pu observer des améliorations sous traitement par la P.O.P. Il est intéressant de noter que, dans tous les cas, l'ovulation est respectée.

d) La fibromyomatose utérine :

Une activité favorable a été là encore observée, dans des cas de fibromes utérins avec hypertrophie diffuse du myomètre, de gros utérus fibromateux de la ménopause, et de polymyomatoses avec plusieurs noyaux intra-muraux.

GAUDEFROY dispose de plus de 200 observations avec excellent résultat en utilisant l'association P.O.P. + androgènes.

POCKRANDT observe avec la P.O.P. une amélioration dans des cas de ménométrorragies avec hyperfolliculinie et fibromyomatose.

Des observations de Dario MININNI vont dans le même sens. Il semble qu'en plus de l'action hypothalamo-hypophysaire on ait une action locale (Crangu et Pascou).

e) Les grossesses hyperhormonales :

On observe dans ces cas relativement rares, où le risque d'avortement est important, une élévation des dosages hormonaux qui peut être globale (3 α OH, prégna diol, Phénolstéroïdes), dissociée, ou comporter une élimination exagérée de gonadotrophines.

JAYLE (142), DIEULANGARD (351), GAUDEFROY (438), JAROUSSE (469) rapportent des résultats favorables avec naissance d'enfants normaux de femmes qui avaient fait de multiples avortements. Les doses de P.O.P. utilisées étaient importantes (2 g par jour du 2ème au 8ème mois).

f) De nombreuses affections que l'on peut également faire entrer dans le cadre des syndromes dits hyperfolliculiniques :

- Une place particulière appartient aux mastopathies endocriniennes, où J. GUIJOSA PERNUS rapporte 36 % d'excellents résultats avec disparition complète des nodules, 42 % de bons résultats avec diminution de la fibrose et des douleurs mammaires, et 22 % d'échecs dans des cas résistant à tout traitement hormonal (524)-(536). G. GRAPULIN confirme cette action de la P.O.P. dans le traitement des dysplasies mammaires (527).
- Certaines dyspondéroses : on sait le rôle considérable des désordres neurohypothalamiques en pathologie métabolique.
L'activité de la P.O.P. sur les obésités par rétention hydrosaline, a été montré notamment par GAYRAL et DAUTY (421) (279) dans l'obésité spongieuse puerpérale. Cette activité étant confirmée dans toutes les obésités qui s'accompagnent d'une hyperoestrogénie (533) (465) (514).

Dans le traitement des maigreurs, la P.O.P. a été utilisée en association avec les neuroleptiques pour prévenir les effets secondaires de ces derniers, notamment les galactorrhées et les troubles des règles provoqués par la Réserpine et la Chlorpromazine (Carrette).
- Les syndromes hépato-ovariens ont été étudiés par VAGUE et FAVIER (22), qui observent une action favorable de la P.O.P..
- Certains asthmes à recrudescence pré-menstruelle sont améliorés, voire guéris, et l'on sait les rapports qui existent entre l'état hormonal et certains syndromes allergiques. Une potentialisation de l'activité de l'ACTH a été signalée (198)-(474).

- Les érythrémies et les polycythémies liées à une hyper-activité hypothalamo-hypophysaire ont été étudiées par HAYNAL et GRAF qui observent après des traitements de 1 à 3 mois par la P.O.P. à des doses moyennes (1 à 2 g) une chute de l'hématocrite, du nombre des hématies et de l'hémoglobininémie (405).

Ces observations démontrent l'action régulatrice de la P.O.P. sur l'appareil hypothalamo-hypophysaire, avec frénation manifeste dans beaucoup de cas. Une activité périphérique du produit pouvant également être évoquée à titre accessoire (fibromyomes).

Il est nécessaire pour que le produit soit actif qu'il existe un hyper-fonctionnement diencéphalo-hypophysaire, la meilleure indication étant les états d'inflation stimulo-hormonale.

Le traitement doit être poursuivi assez longtemps à des doses suffisantes, adaptées à chaque cas.

Enfin, on insiste sur l'intérêt d'associer la P.O.P. aux sédatifs nervins et à l'hormonothérapie dont elle potentialise l'action et diminue certains effets secondaires.

L'association aux anticonceptionnels oestro-progestatifs a été suggérée dans le but de supprimer là aussi les effets secondaires que l'on observe fréquemment.

B - LES DYSFONCTIONNEMENTS THYPOIDIENS :

Dans ce domaine, l'activité de la P.O.P. fut mise en évidence par M. PERRAULT et VIGNALOU, qui obtinrent des résultats favorables parfois spectaculaires dans des cas de maladie de BASEDOW, surtout lorsque prédominaient les signes que l'on attribue classiquement à l'hyper-sécrétion de T.S.H., c'est à dire l'exophtalmie et l'hyperplasie du corps thyroïde (2) (3).

Les meilleurs résultats étaient obtenus par l'association avec un anti-thyroïdien de synthèse, permettant une action simultanée à l'étage thyroïdien et à l'étage neuro-hypophysaire.

D'autres observations mirent en relief l'activité de la P.O.P. sur l'exophtalmie basedowienne (8) (103), puis sur plusieurs cas d'exophtalmies endocriniennes, exophtalmies survenant au cours d'un dysfonctionnement de l'axe diencéphalo-hypophyso-thyroïdien, s'accompagnant ou non de signe d'hyper ou d'hypo activité thyroïdienne (76 à 79).

Certains cas de crises aiguës hyperthyroïdiennes réagissent remarquablement à la P.O.P., Marcel PERRAULT rapporte notamment une observation où une telle crise déclanchée par l'allaitement régressa avec disparition rapide des signes cliniques tandis que la montée laiteuse était respectée.

Cette action de la P.O.P. a été retrouvée dans tous les cas où intervenait un déséquilibre diencéphalo-hypophysaire :

- hyperthyréoses réactionnelles en association avec un sédatif nervin (Amobarbital).
- états "pré-basedowiens" où elle réalise une véritable prophylaxie de la maladie (13).
- goitres simples où elle a été associée à la correction du déficit hormonal périphérique par l'extrait thyroïdien (221).
- après thyroïdectomie où on freine l'hypersécrétion de T.S.H.

L'association de la P.O.P. à un anti-thyroidien de synthèse et à un sédatif nervin, s'est montrée particulièrement intéressante. Madame DENARD TOULET rapporte une étude portant sur 25 malades hyperthyroïdiens traités par une telle association, et où elle a obtenu 24 bons résultats (389).

Enfin, on insiste actuellement sur le rôle probable du L.A.T.S. (long acting stimulating factor) dans la pathogénie de certains signes de la maladie de Basedow (exophtalmie surtout). Dans cette optique, les effets thérapeutiques de la P.O.P. pourraient être attribués en partie à une action directe ou indirecte sur la synthèse de cette protéine.

C - FONCTION SOMATOTROPE :

Expérimentalement chez l'animal, on a observé une activité hypoglycémiante de la P.O.P., cette action est constante, d'intensité variable et de courte durée.

Un certain nombre de cas de diabète plus ou moins résistants à l'insuline ont été traités avec succès par la P.O.P. (STEIGERWALDT). UNSELD a également obtenu un bon résultat dans un cas de diabète sucré au cours d'une maladie de CUSHING.

D'autres observations ont été publiées, confirmant cette activité de la P.O.P. sur la glycémie (132 à 138 - (523)). Celle-ci a été proposée comme médication d'appoint permettant de réduire les doses d'Insuline (502)(523).

Au Portugal, E. PAES propose un test à la P.O.P. visant à préciser les indications de l'irradiation hypophysaire dans le diabète. Il observe le niveau glycémique avant et après ingestion de 1,5 g de P.O.P., une chute supérieure ou égale à 15 % indique la radiothérapie hypophysaire.

D - LA P.O.P. EN CANCEROLOGIE :

1) Les chorio-épithéliomes :

L'activité de la P.O.P. fut découverte par Marcel PERRAULT en 1949, lors du traitement par ce produit d'un cas de chorio-épithéliome.

Il s'agissait d'une malade cachectique, présentant de nombreuses métastases pulmonaires, une prolanurie à 1000 UL, l'histologie confirmant le caractère malin de l'affection. Une guérison clinique biologique et radiologique fut obtenue en 6 mois, un recul de plus de 10 ans venant confirmer ce succès.

Depuis, de nombreuses observations ont été rapportées en 1951 en Italie par EREDE et ODELLO et en France par HUGUENIN, HINGLAIS et ROUGEAU (34)(49)(80)(113). En 1955 REVOLTELLA obtient une guérison chez une malade qui mène ensuite à terme une grossesse sans complication. En 1951, DE et ses collaborateurs signalent au VIET NAM 7 rémissions complètes cliniques biologiques et radiologiques sur 9 cas étudiés. Ces malades avaient toutes une importante atteinte de l'état général et une anémie qui faisait écarter l'emploi des antimétabolites. Enfin d'autres cas ont été publiés plus récemment en particulier par le Docteur CARAYON à Dakar, et en Chine.

2) Les cancers du sein :

On a tenté de réaliser une hypophysectomie chimique à l'aide de la P.O.P. dans des cas de cancers mammaires métastasés.

Des résultats favorables ont été relevés, notamment par STOLL qui observe pour des doses importantes de l'ordre de 10 g/jour, une régression des métastases pulmonaires chez 3 patientes, alors que pour des doses de 1 g il n'observe aucune action.

En Italie, GRAPULIN a publié plusieurs observations favorables, avec des doses de 10 g/jour il obtient, en effet, la disparition ou la stabilisation des métastases pulmonaires (448)(527).

Ainsi donc, il apparaît que, si la P.O.P. ne doit pas être substituée aux thérapeutiques classiques, son association à celles-ci permet parfois de remporter des succès dans des cas a priori désespérés. On signale notamment une potentialisation des effets de la radiothérapie.

Par ailleurs, malgré les doses très importantes nécessaires, peu d'effets secondaires ont été observés, en dehors de quelques cas d'intolérance digestive qui ont obligé à suspendre le traitement.

3) Les autres cancers :

A la suite de l'observation de chorioépithéliome guéri par la P.O.P., ce traitement fut essayé dans un grand nombre de cancers hormono-dépendants, ou comportant des métastases pulmonaires. Les résultats furent en majorité décevants.

Il faut toutefois citer le cas des naevo-carcinomes :

- l'action de la P.O.P. comme inhibiteur de la formation de mélanine a été montrée expérimentalement chez les batraciens (115) (116). Puis un travail de LERNER et FITZPATRICK confirme cette activité, in vitro où on observe un ralentissement de l'oxydation de la tyrosine en DOPA, chez l'animal (cobaye) où on obtient une dépigmentation pour des doses de 30 à 120 mg/kg/j per os, enfin en clinique humaine où on note des plages de dépigmentation après application locale du produit.
- BOLGERT et LE SOUPD rapportent des observations de récidives ganglionnaires de naevo-carcinomes favorablement influencées par la P.O.P., et surtout, il semble que l'on puisse prévenir de telles récidives après cure chirurgicale.

Dans de nombreux autres cancers avec métastases pulmonaires notamment testiculaires, ovariens, bronchopulmonaires, la P.O.P. s'est montrée sans action.

./...

Au total, les observations où la P.O.P. utilisée en monochiniothérapie a permis d'obtenir des rémissions complètes voire des guérisons ne sont, bien entendu, que des cas particuliers et aucune étude statistique importante n'a été encore faite dans ce domaine.

Toutefois ces observations contribuent à éclairer le problème des interrelation entre hypophyse et cancer, l'activité de la P.O.P. étant liée au moins en partie à une frénation diencéphalo-hypophysaire. Elles permettent également de proposer la P.O.P. comme médication d'appoint en association avec les thérapeutiques majeures, dans les cancers hormono-dépendants; enfin, après cure chirurgicale de ces cancers, il est particulièrement intéressant de tenter une prévention des récidives quels que soit les mécanismes d'action que l'on peut postuler pour expliquer cet effet de la P.O.P..

4) Activité cancérostatique expérimentale :

ROBERTSON et coll. (380) ont constaté une inhibition de l'activité hépatocancérogène du "jaune de beurre" chez le rat. Cette observation fut confirmée par les travaux de BABA (494)(495) qui rapprocha ce fait de l'action inhibitrice de l'hypophysectomie. Il mit, de plus, en évidence un mécanisme de compétitions entre P.O.P. et jaune de beurre au niveau de sa fixation sur les protéines cellulaires.

Plus récemment, LACASSAGNE et coll. mirent en évidence l'inhibition complète de la cancérisation par le jaune de beurre sous l'action de la P.O.P. mais également de la P.O.A. (homologue inférieur) et de la P.O.B..

La P.O.P. paraît agir par inhibition hypophysaire, l'hypophysectomie ayant une activité semblable, mais également par compétition avec le jaune de beurre au niveau de sa fixation aux protéines cellulaires.

E - LA P.O.P. EN DERMATOLOGIE

Deux domaines ont été étudiés : d'une part les affections cutanées accompagnant un état d'inflation hormonale, d'autre part les troubles de la pigmentation.

a) Affections cutanées des états d'inflation hormonale :

Un cas d'eczéma guéri par la P.O.P. est rapporté par DANGER (398).

Une action sur l'érythème polymorphe cataménial, le chloasma du post partum, le lupus erythémateux à poussées menstruelles (Pockrandt) a été encore observée.

b) Les troubles de la pigmentation

Nous avons cité à propos des naevo-carcinomes, les arguments en faveur de l'action de la P.O.P. sur la mélanine, soit par frénation de la M.S.H. (98) soit par inhibition d'un chaînon de la synthèse de mélanine par l'intermédiaire du métabolisme du cuivre (40) ou par inhibition de l'oxydation de la tyrosine en DOPA (163).

Des résultats favorables ont été enregistrés dans des cas de Vitiligo (148) (170), de mélanoses faciales en particulier mélanose de RIEHL, chloasma (17) (44) (118) (125), et pelade (25).

F - LA P.O.P. EN NEURO-PSYCHIATRIE

Dans ce domaine, particulièrement intéressants sont les travaux de FAURE et ses collaborateurs qui mettent en évidence la corrélation neuro-hormonale, en enregistrant l'action de diverses hormones (LH - FSH - benzoate d'oestradiol, progestérone, testostérone -ACTH), sur l'activité électrique du cerveau, la respiration, le cycle d'excitabilité et le comportement de la lapine, et cela à l'aide d'électrodes corticales et profondes laissées en permanence.

Un certain nombre de types de comportement furent ainsi individualisés : stable explosif (LH, ACTH), excito-instable (FSH, OESTRADIOL), sthénique organisé (Testostérone), calme-apathique (Progestérone).

De la P.O.P. fut administrée à l'acmé des effets hormonaux entraînant un ralentissement de l'activité électrique, et une accentuation des phases réfractaires du cycle d'hyperexcitabilité. Ceci permet de penser que l'action du produit se situe sur le rhinencéphale, l'hypothalamus et le cortex.

Une étude clinique portant sur 20 malades dont 8 névroses et 12 épilepsies de type divers, résistant aux thérapeutiques classiques, montre 6 succès et 8 améliorations appréciables. L'association aux antisynaptiques permettant de corriger à la fois l'excitabilité cérébrale et la perturbation hormonale.

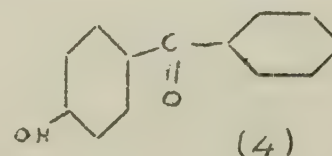
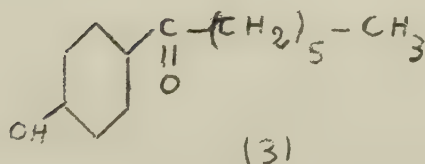
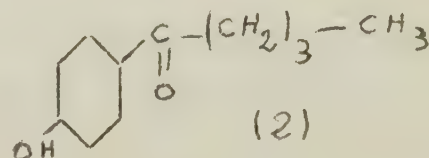
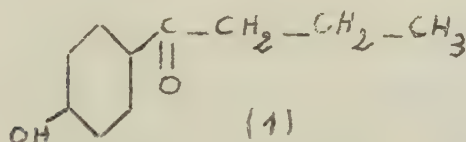
Ces études permettent de postuler une action de la P.O.P. au niveau des centres de commande de l'hypophyse(hypothalamus et peut être substance réticulée et rhinencéphale).

- CHAPITRE II -

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE 4 HOMOLOGUES SUPERIEURS DE LA P.O.P.
=====

Il s'agit de :

- 1° - la para-hydroxybutyrophénone (P.O.B.)
- 2° - la Para-hydroxyvalérophénone (P.O.V.)
- 3° - la Para-hydroxyheptanophénone (P.O.H.)
- 3° - la Para-hydroxyhexahydrobenzophénone. (P.O.H.B.).



I - ETUDE DE L'ACTIVITE OESTROGENE

Cette étude a été faite sur des rates femelles castrées, le test utilisé étant celui d'ALLEN DOISY.

A - Méthode utilisée :

Nous avons utilisé un groupe homogène de 100 rates femelles de même origine, pesant 275 g au début de l'essai.

La castration fut pratiquée par voie abdominale, et sa qualité contrôlée après 15 jours de repos, le critère retenu étant un aspect de dioestrus permanent sur les frottis vaginaux.

./...

Les produits à étudier, mis en solution dans le D.M.S.O. (dimethyl sulfoxyde), furent injectés par voie sous-cutanée sous le volume de 0,1 ml les jours 1 et 2 à 10 heures. Les frottis vaginaux furent faits le jour 3 à 16 h. et le jour 4 à 10 h.

Des lots de 5 à 10 rates ont été utilisés à chaque dose, les animaux étant utilisés pour un second essai après un repos de 15 jours. Toutes les 6 semaines on assure le maintien de la sensibilité aux oestrogènes en pratiquant une injection de 3 γ d'Hexanestrol.

La réponse a été considérée comme positive, 'lorsque les frottis présentaient un aspect de proestrus complet avec disparition totale des leucocytes. Cette réponse est du type "tout ou rien".

On a noté pour chaque dose le pourcentage de réponses positives. Pour les produits possédant une activité oestrogène suffisante, une courbe action dose a été établie.

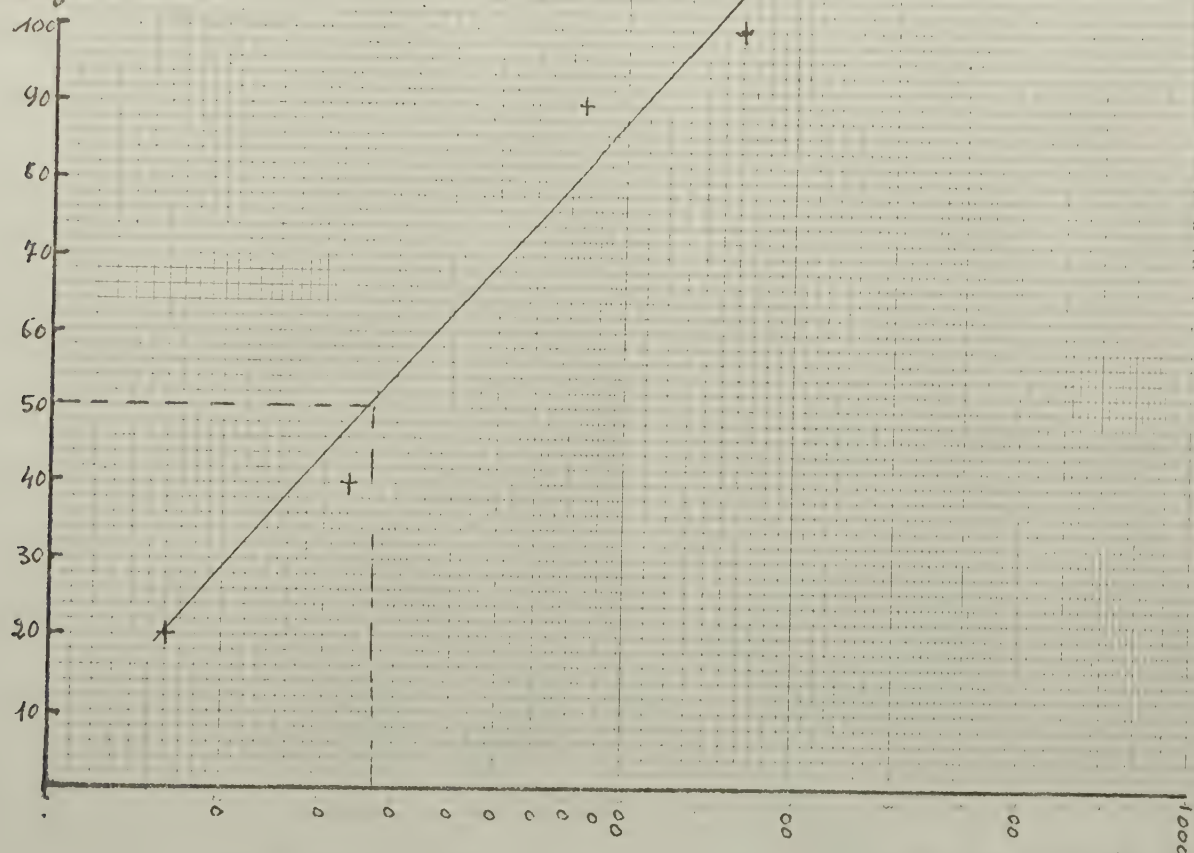
B - Résultats :

Produit	Dose p/rate	Dose p/kg	Pourcentage d'action
P.O.B.	5 mg	16 mg	20 %
	10	33	40 %
	25	83	90 %
	50	166	100 %
P.O.V.	50 mg	166 mg	10 %
	75	250	60 %
	100	333	80 %
P.O.H.	100 mg	333 mg	20 % non significatif
P.O.H.B.	100 mg	333 mg	Pas d'action

calcul de la DE_{50}

POB $DE_{50} = 36 \text{ mg/kg}$

Pourcentage d'action



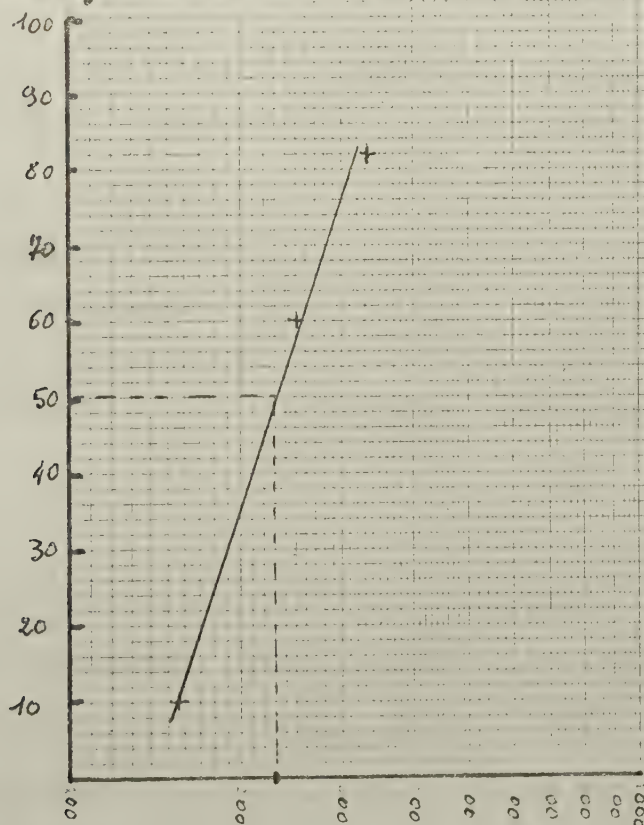
Activité Gestrogène

Doses en mg/kg

Calcul de la DE_{50}

POV $DE_{50} = 230 \text{ mg/kg}$

Pourcentage d'action



Doses en mg/kg

Activité oestrogène

Une autre étude a montré pour la P.O.B. des résultats analogues :

dose	nombre de rats	nombre de réponses +	% action
25 mg	12	5	41 %
50 mg	12	9	75 %

C - Conclusions :

Des 4 corps étudiés seuls la P.O.B. et la P.O.V. ont une activité oestrogène notable avec respectivement une DE50 = 36 mg/kg et DE50 = 230 mg/kg, encore s'agit-il d'une faible action oestrogène si on la compare à celle de l'Hexanestrol dont la DE50, dans les mêmes conditions, est de 0,35.

Si on les compare à la P.O.P. étudiée dans les mêmes conditions, 50 mg/kg s/c ne donne aucune activité oestrogène.

Enfin, il est remarquable de constater que plus la chaîne latérale est longue, moins l'activité oestrogène est forte. En effet, par ordre d'activité décroissante ils se classent de la façon suivante : P.O.B. - P.O.V. - P.O.H. - P.O.H.B.. Par contre, le passage à l'homologue inférieur de la P.O.B. c'est à dire la P.O.P. diminue l'activité oestrogène.

II - ETUDE DE L'ACTIVITE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Nous avons étudié cette propriété par 3 méthodes :

- l'étude du pouvoir hypnotique
- la potentialisation du sommeil barbiturique
- un test d'actimétrie.

1°) Le pouvoir hypnotique propre :

Il a été étudié pour la P.O.B. et la P.O.V.

a) Protocole expérimental :

Le pouvoir hypnotique est testé chez le rat et la souris, ces produits étant administrés par voie buccale et intra-péritonéale.

On mesure le délai d'endormissement et la durée du sommeil, le critère du sommeil étant la disparition du "righting-reflex" : l'animal placé sur le dos ne se remet plus sur ses pattes.

L'essai a été fait sur des lots homogènes de 5 à 6 rats mâles de 110 à 120 g et 5 à 10 souris mâles de 18 à 22 g. Les produits étudiés P.O.B. et P.O.V. ont été mis en suspension dans de l'eau distillée additionnée de Tween 80, et administrés sous le volume de 0,5 ml/100 g pour le rat et 0,2 ml/20 g pour la souris.

b) Résultats

On constate que :

- par voie buccale et à forte dose, aucun de ces produits n'exerce de pouvoir hypnotique chez le rat et la souris.
- par voie intra-péritonéale : le rat est plus sensible que la souris.

Chez le rat la P.O.V. et la P.O.B. pour la dose de 100 mg/kg on observe le sommeil chez 80 à 100 % des individus.

Chez la souris les doses hypnotiques entraînent une certaine mortalité.

c) Conclusion :

On voit donc que ces produits ne sont pas hypnotiques chez le rat et la souris par voie buccale à la dose de 1g/kg et 0,5 g/kg.

Par voie péritonéale ils sont tous les deux actifs, le rat étant plus sensible que la souris.

On note que la P.O.P. étudiée dans les mêmes conditions est beaucoup moins active que la P.O.B. et la P.O.V.

./...

rat

Produit	Dose	Nbre d'animaux morts	Nbre d'animaux endormis	Temps d'en- dormissement	Temps de sommeil
P.O.B.	0,5 g	5/5			
	0,2	0/6	6/6	2,40	66,40
	0,1	0/5	5/5	3	7,6
	0,05	0/6	0/6	0	0
P.O.V.		1/5	2/5	2,5	51
	0,4 g	1/6	5/5	2,5	54,36
	0,2	0/6	4/6	4,15	29,30
	0,1	0/5	4/5	4,2	14
	0,05	0/5	0/5	0	0
P.O.B.	1 g	5/5			
	0,5	2/5	3/3	3	20
	0,2	0/10	4/10	2	1,12
	0,1	0/10	0/10	0	0
P.O.V.	0,8 g	3/10	1/7	5	71
	0,4	0/5	2/5	4,4	22
	0,2	0/5	0/5	0	0
	0,1	0/5	0/5	0	0

souris

2°) Potentialisation du sommeil à l'Hexobarbital :

a) Principe

On sait que l'administration par voie parentérale d'Hexobarbital induit chez la souris une hypnose durable. L'administration au préalable d'un produit à action sédatrice centrale augmente la durée du sommeil barbiturique.

b) Technique :

Nous avons utilisé des souris femelles SWISS de 20 à 22 grammes, non à jeun, séparées en lots de 10 individus. Les produits étudiés ont été administrés 30 minutes avant l'injection d'hexobarbital. Ils étaient en suspension dans de l'eau gommeuse à 3 % et administrés par voie orale sous le volume de 0,2 ml/20 g.

L'hexobarbital en solution aqueuse à 0,75 % est injecté par voie péritonéale sous le volume de 0,2 ml/20 g. Les souris endormies ont été placées sur une couverture chauffante qui maintient une température constante.

./...

On a mesuré :

- le temps d'endormissement de chaque souris, c'est à dire le temps qui s'écoule entre la fin de l'injection d'hexobarbital et le début du sommeil. Le critère du sommeil étant la perte du "righting reflex".
- la durée du sommeil, le critère utilisé pour apprécier le réveil étant la réapparition du "righting reflex".

c) Résultats :

On compare la moyenne des temps d'endormissement des témoins à celui des sujets traités.

On calcule le pourcentage d'augmentation du sommeil de la façon suivante :

$$\text{Pourcentage d'activité} = \frac{\text{Ts sujets traités} - \text{Ts des témoins}}{\text{Ts des témoins}} \times 100$$

(Ts : temps de sommeil)

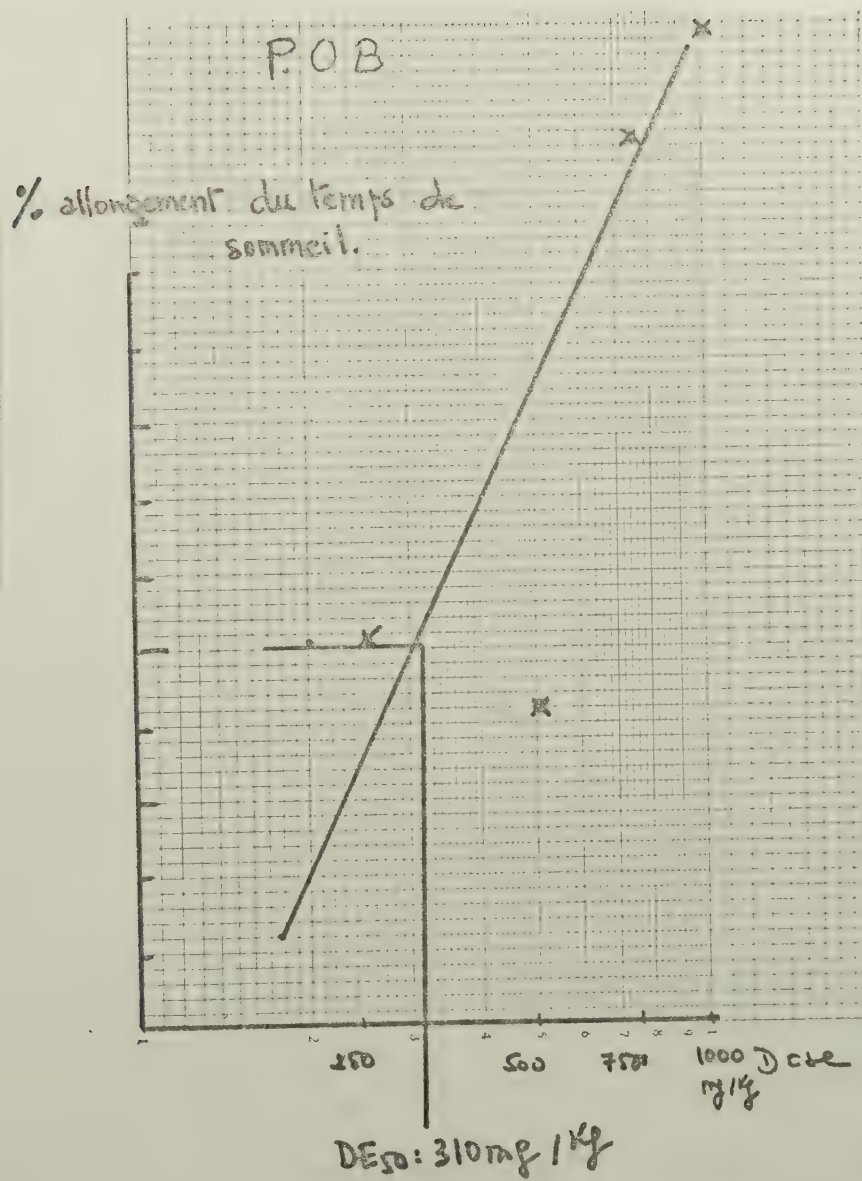
La dose efficace 50 est déterminée graphiquement.

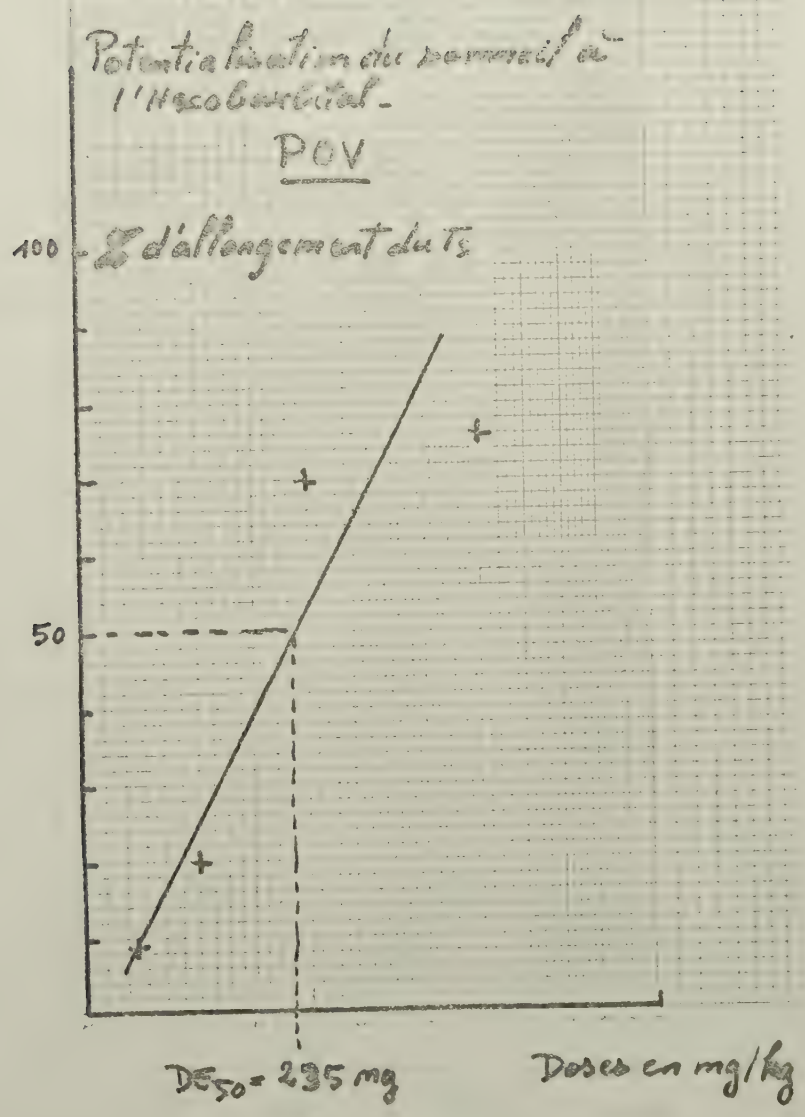
Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Te = temps moyen d'endormissement
Ts = temps moyen de sommeil

POTENTIALISATION DU SOMMEIL A L'HEXOBARBITAL

Produit	Dose	Te témoins (en ')	Te traités (en ')	Ts témoins (en ')	Ts traités (en ')	Pourcentage DE.50 d'activité
P.O.H.	125mg	Pas d'activité significative				
	160mg	3'6	3'6	23'9	27'8	+ 16 %
	250mg	3'7	3'7	31	42,3	+ 36 %
	500mg	3'7	3'2	42'4	64'1	+ 51 %
	1 g	3'7	2'2	42'4	66'7	+ 57 %
P.O.H.B.	125mg	3'7	3'8	31	44'3	+ 43
	160	3'6	4'2	23'9	29	+ 21 %
	250	3'7	4	31	43'3	+ 40 %
	500	3'7	2'2	42'4	63'7	+ 50 %
	1 g	3'7	3'9	42'4	80'2	+ 89 %
P.O.V.	125mg	3'7	6'3	31	33'7	+ 9 %
	160	3'6	4'8	23'9	28'6	+ 20 %
	250	3'7	4'3	31	52'8	+ 70 %
	500	3'7	2'1	42'4	74'6	+ 76 %
	1 g					toxique (2 morts/10)
P.O.B.	160mg	3'6	4'2	23'9	36'2	+ 51 %
	250	3	3'2	20'3	31	+ 53 %
	500	4'8	4'3	20'1	28'5	+ 42 %
	750	3	2'4	20'3	44'1	+ 117 %
	1 g	4'8	3'2	20'1	46'4	+ 131 %





Potentiation du sommeil à l'Hexobarbital

POH

allongement du T_s

100

50

160

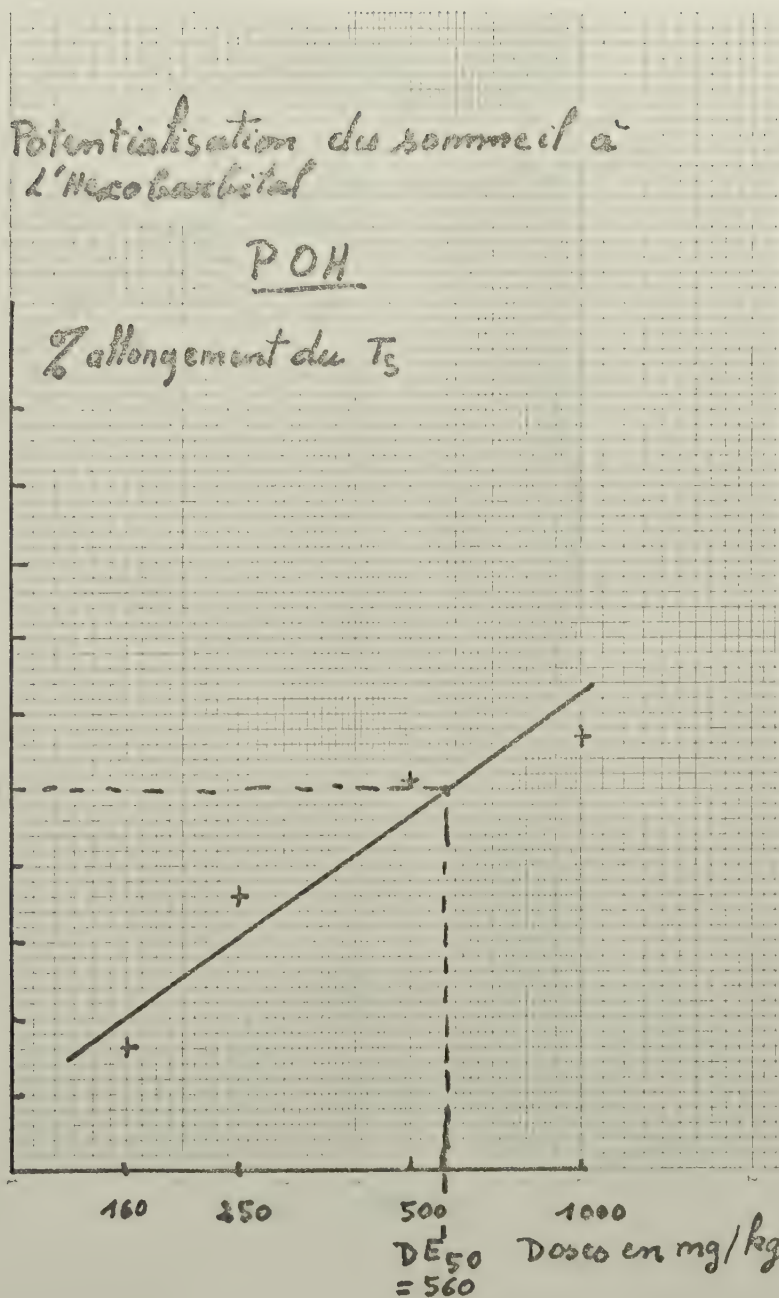
250

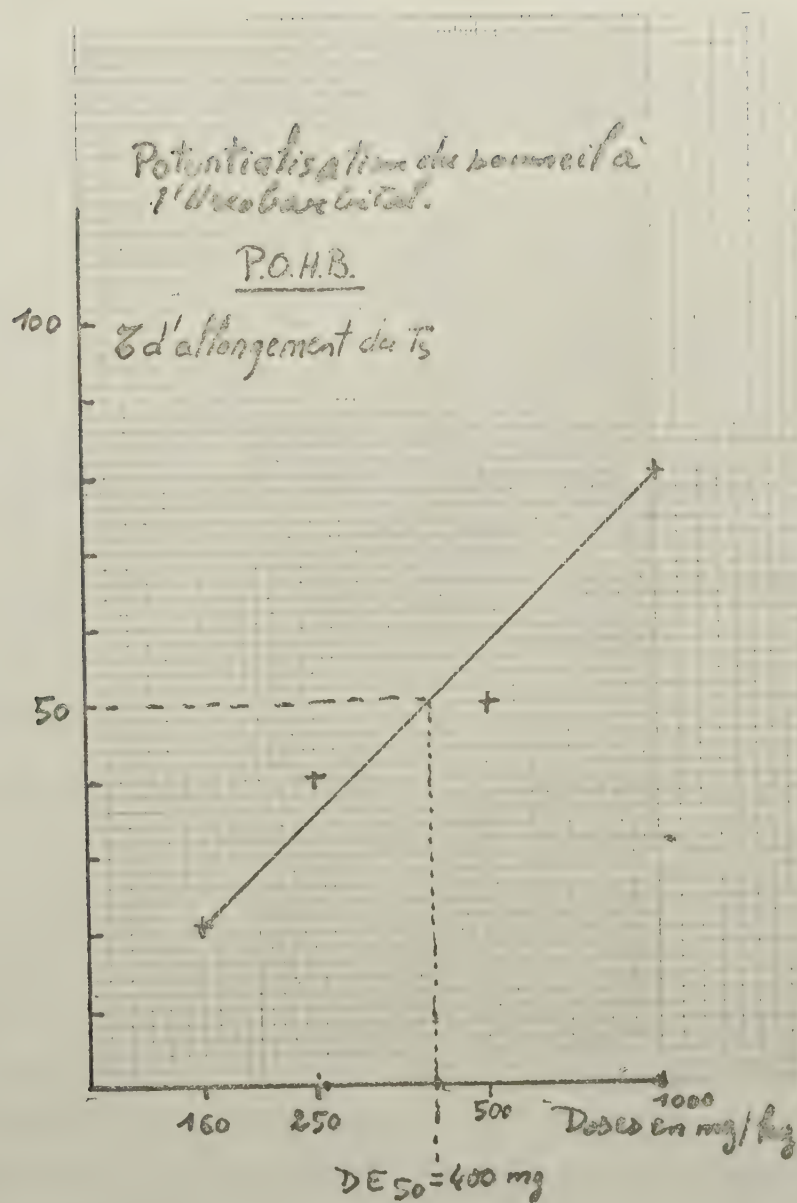
500

1000

DE_{50}
= 560

Doses en mg/kg





d) Conclusions :

- les 4 substances étudiées ont une activité sédatrice sur le système nerveux central pour des doses importantes (voir le tableau précédent).
- la P.O.V. se montre toxique pour des doses ≥ 1 g/kg
- pour situer l'activité des corps étudiés mentionnons que, **testé** dans les mêmes conditions, le Méprobamate a une DE50 = 60 mg/kg, et le Diazepam une DE50 = 1 mg/kg.

3°)- Actimétrie

a) Principe :

On place une souris dans une cage d'actimétrie (apelab) comportant deux faisceaux lumineux croisés à angle droit, reliés à des cellules photo-électriques. Chaque passage de l'animal interrompant l'un des faisceaux est enregistré sur un compteur. Un produit à action sédatrice diminuera le nombre de passages.

b) Technique :

Les produits utilisés ont été mis en suspension dans l'eau gommeuse à 3% et administrés par voie orale sous un volume de 0,2 ml/20 g, 30 mn. avant la mise en place dans la cage.

Les animaux sont là encore des souris SWISS femelles de 20 à 22 grammes, chaque dose est étudiée sur 10 souris.

L'appareil comportant 6 cages individuelles, on met dans chacune une souris témoin et 5 souris traitées différemment. Pour répartir les erreurs liées à l'emplacement des cages on change de cage à chaque nouvel essai les souris d'un même lot. On enregistre les passages pendant 10 mn.

c) Résultats :

Le pourcentage d'inhibition est calculé de la manière suivante :

$$100 \times \frac{\text{Total passages témoins} - \text{Total passages traités}}{\text{Total passages témoins}}$$

La dose efficace 50 est obtenue graphiquement , lorsqu'elle est significative (on ne dépasse pas les doses de 1g/kg).

Les résultats sont consignés dans le tableau ci après.

ACTIMETRIE

Produit	Doses	Pourcentage d'inhibition
P.O.H.	160 mg	- 8 %
	500 mg	- 29 %
	1 g	- 21 % non significatif
P.O.H.B.	160 mg	- 7 %
	500 mg	- 35 %
	1 g	- 26 % non significatif
P.O.V.	250 mg	- 5 %
	500 mg	- 36,5 %
	1 g	toxique
P.O.B.	250 mg	- 18 %
	500 mg	- 44 %
	1 g	- 80 %

d) Conclusions :

- la P.O.B. a une action sédatrice statistiquement significative, la DE50 étant de 540 mg.
- la P.O.V. semble avoir également une activité, mais sa toxicité empêche de la préciser.
- P.O.H. et P.O.H.B. n'ont pas d'activité statistiquement significative, elles ne sont pas toxiques pour des doses de 1 g/kg.

- Actimétrie -

P.O.B.

% d'inhibition.

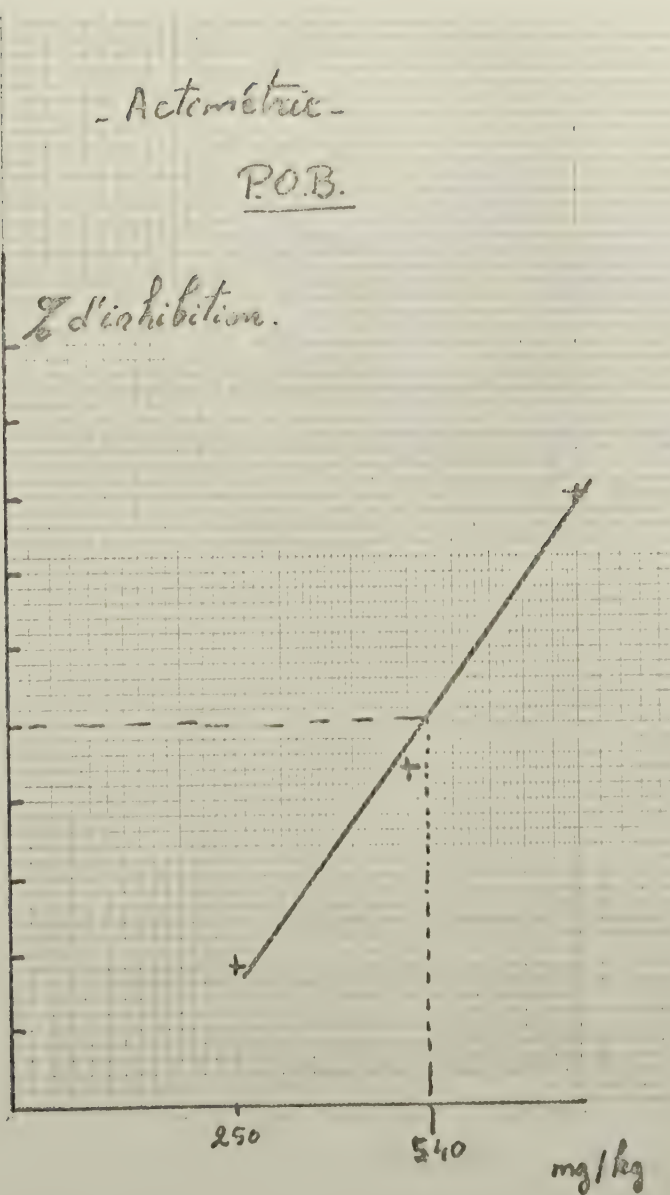
100

50

250

540

mg/kg



- CHAPITRE III -

DISCUSSION DES RESULTATS

=====

A.- POUVOIR OESTROGENE

Des quatre substances que nous avons étudiées dans ce travail, seule la P.O.B. avait déjà fait l'objet d'un examen pharmacologique. DODDS et ses collaborateurs (541) ont montré, en effet, que cette cétone donnait 100 % d'oestrus chez la rate castrée à la dose de 100 mg par animal. LACASSAGNE et coll. (117) ont repris cette étude en montrant en outre que l'ester propionique de la P.O.B. avait une activité hypnotique au niveau du système nerveux central.

Ils confirment l'activité oestrogène du produit et notent en outre une diminution des cellules basophiles et une hypertrophie à fortes doses de l'hypophyse, un ralentissement de la croissance de l'animal impubère, une atrophie des gonades, avec, chez le mâle, atrophie des vésicules séminales et de la prostate, et hypertrophie des surrénales, chez la femelle hypertrophie de l'utérus.

De plus, ils notent une activité hypnotique et même anesthésique à fortes doses, le produit étant administré par voie intra-péritonéale.

Plus récemment, ARVAY et coll. (503) ont confirmé les effets oestrogènes de la P.O.B. contrastant avec l'inactivité de la P.O.P.

De nos propres expériences, il ressort clairement que l'allongement de la chaîne latérale par un groupement CH_2 (passage de la P.O.P. à la P.O.B.) entraîne l'apparition d'un pouvoir oestrogène important, la DE50 étant de 37 mg/kg.

Lorsqu'on allonge la chaîne latérale par un second groupement CH_2 (passage de la P.O.B. à la P.O.V.) cette activité oestrogène diminue, la DE50 tombant alors à 240 mg/kg.

./...

Une augmentation supplémentaire de la longueur de la chaîne entraîne pratiquement la disparition de l'activité, la P.O.H. ne donnant plus que des résultats statistiquement non-significatifs à la dose de 333 mg/kg.

Le fait que la P.O.H.B. soit complètement inactive montre que la substitution à la chaîne latérale d'un enchaînement cyclique est également défavorable au pouvoir oestrogène. Ceci confirme les observations de DODDS et LAWSON (Proc. Roy Soc. London, B 125, 222, (1938) selon lesquelles la hydroxybenzophénone (produit de déshydrogénation de la P.O.H.B.) est elle aussi, pratiquement inactive.

Parallèlement à l'effet oestrogène constaté au moyen du test d'ALLEN DOISY, on constate, avec la P.O.B., des modifications parallèles des gonades.

Il est intéressant de noter que malgré son activité, la P.O.B. se montre tout à fait dépourvue de toxicité jusqu'à la très forte dose de 1 g par animal et par voie orale, alors qu'à cette même dose, son homologue supérieur, la P.O.V., se montre nettement toxique.

B.- ACTIVITE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

- 1) Au point de vue du pouvoir hypnotique propre, les deux substances étudiées (celles qui sont oestrogènes, c'est à dire la P.O.B. et la P.O.V.), montrent une activité seulement par voie intrapéritonéale, mais suffisante pour démontrer un effet manifeste sur le S.N.C.

Dans le même test, la P.O.P. n'a montré aucune action hypnotique.

- 2) Sur le test de potentialisation du sommeil induit par l'hexobarbital les résultats obtenus confirment l'activité sur le système nerveux central, de la P.O.B. et de la P.O.V., cette dernière étant un peu plus efficace, mais également plus toxique.

Un allongement trop poussé de la chaîne latérale conduit à une diminution de cette activité, puisque la P.O.H. est environ deux fois moins efficace.

./...

L'effet de tous ces composés sur le sommeil barbiturique, n'est pas dû à une modification de la vitesse de métabolisation de l'hexobarbital, car ces substances ne possèdent pas de propriétés inductrices de la biosynthèse des enzymes qui dégradent les barbituriques.

- 3) Dans le Test de l'actimétrie chez la souris; le seul des 4 composés étudiés qui montre une activité notable est la P.O.B. pour laquelle la DE50 est de 540 mg/kg. La P.O.V. est nettement moins active, et, à la dose de 1 g/kg, sa toxicité vient interférer avec le test.

De l'ensemble des résultats de ces trois tests, on peut conclure que la P.O.B., et à un moindre degré la P.O.V. exercent une action sédatrice sur le système nerveux central.

C.- ACTIVITE FRENATRICE SUR LA FONCTION HYPOPHYSAIRE

LACASSAGNE et coll. (117) ont remarqué que la P.O.B. administrée à la souris, à des doses moyennes (5 mg/jour) ne change pas le poids de l'hypophyse de façon significative, mais provoque au contraire une diminution des cellules basophiles et parfois une légère dégranulation des cellules acidophiles. Ce n'est qu'à très fortes doses (25 mg) que l'on constate une hypertrophie hypophysaire correspondant sans doute à l'intervention de la composante oestrogène qui prend le pas sur la composante frénatrice intrinsèque. C'est sans doute dans ce sens que l'on doit interpréter les observations d'ARVAY et coll. (503) sur les modifications histologiques constatées au niveau de l'hypophyse consistant en une augmentation des cellules acidophiles sous l'effet prolongé de très fortes doses de P.O.B.. Les effets atrophiants constatés par LACASSAGNE et coll. sur le thymus relèvent peut être également d'une frénation hypophysaire dirigée sur la sécrétion de l'hormone somatotrope.

Un argument concluant en faveur d'un effet frénateur exercé par la P.O.B. sur l'hypophyse peut être tiré d'expériences récentes dues à LACASSAGNE et coll. (509). Ces auteurs ont en effet montré que la P.O.B., tout comme l'hypophysectomie totale, empêchait complètement la cancérisation du foie chez le rat mâle par le jaune de beurre. Cette inhibition ne saurait être rapportée au pouvoir oestrogène du produit, car aussi bien la P.O.P. que la para-hydroxyacétophénone (homologue inférieur de la P.O.P.) possèdent une action inhibitrice identique.

Réciproquement, dans la cancérisation du foie par la diéthylnitrosamine, phénomène qui n'est pas empêché par l'hypophysectomie, on n'observe pas non plus d'inhibition par la P.O.P. ou la P.O.B..

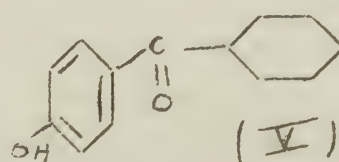
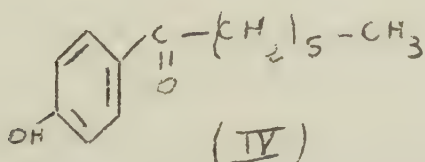
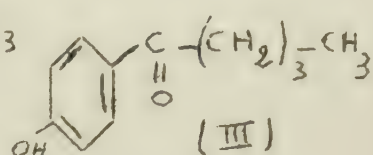
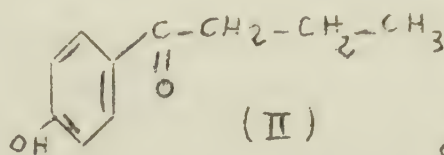
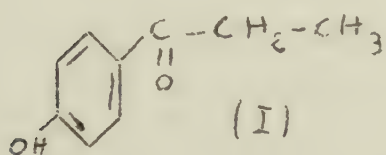
CONCLUSIONS ET SUGGESTIONS D'ORDRE THERAPEUTIQUE

Parmi les corps étudiés au cours de notre travail, la P.O.B. a montré des propriétés pharmacodynamiques qui, dans leur ensemble, suggèrent la possibilité d'une utilisation de cette substance en thérapeutique. En effet, il s'agit là d'une substance pratiquement dépourvue de toxicité générale aiguë et chronique, même à très fortes doses possédant une activité oestrogène suffisamment modérée pour ne pas présenter les inconvénients des oestrogènes majeurs. De plus, son action sédative sur le système nerveux central peut répondre à certaines indications thérapeutiques particulières de la frénation hypophysaire. Cette frénation, dont la réalité est démontrée dans les résultats de certaines des expériences mentionnées plus haut, demande sans doute à être vérifiée plus à fond.

Mais d'ores et déjà, le fait que des effets frénateurs spécifiques de l'hypophyse coexistent avec une certaine activité oestrogène et sédative du S.N.C. confère à la P.O.B. la qualité d'une substance digne d'être expérimentée en clinique.

- C O N C L U S I O N S G E N E R A L E S -

La para-hydroxypropiophénone (P.O.P., Frénantol formule I) introduite en thérapeutique en 1949 par Marcel PERRAULT, représente encore, à l'heure actuelle, le médicament type pour la frénation hypophysaire, sans action hormonale intrinsèque et sans toxicité générale appréciable.



Il était intéressant de rechercher si, dans le groupe des homologues de cette cétone, il existerait des composés présentant des propriétés pharmacodynamiques analogues, mais avec des nuances légèrement différentes (par exemple, avec une légère activité oestrogène ou une activité sédatrice propre sur le système nerveux central). Etant donné la grande simplicité chimique de ces molécules, il est assez surprenant de constater qu'une telle étude n'avait pas encore été faite.

Le présent travail est une contribution à une étude pharmacodynamique préliminaire de quelques-une des cétones homologues de la para-hydroxypropiophénone. Ce sont :

- 1°) la para-hydroxybutyrophénone (II)
- 2°) la para-hydroxyvalérophénone (III)
- 3°) la para-hydroxyheptanophénone (IV)
- 4°) la para-hydroxyhexahydrobenzophénone (V).

La recherche de l'activité oestrogène, faite à l'aide du test classique d'ALLEN DOISY sur la rate castrée, nous a montré que de ces quatre substances, deux sont oestrogènes par administration parentérale : la para-hydroxybutyrophénone, qui l'est de façon notable ($DE_{50} = 10,5$ mg/kg), et la para-hydroxyvalérophénone, son homologue directement supérieur, qui l'est faiblement ($DE_{50} = 72$ mg/kg). Rappelons que la para-hydroxypropionophénone est inactive jusqu'à la dose de 100 mg/kg.

Ainsi, à partir de la para-hydroxypropionophénone, l'allongement de la chaîne latérale fait apparaître l'activité oestrogène avec une longueur de chaîne de 4 atomes de carbone, puis cette activité décroît par allongement supplémentaire, et devient statistiquement non-significative lorsqu'on arrive à une chaîne de 7 atomes de carbone (le composé IV ne donne qu'environ 20 % de réactions positives à la dose de 400 mg/kg). Le remplacement d'une chaîne par un cycle entraîne la disparition de toute activité (cas du composé V qui ne manifeste aucune activité à la dose de 400 mg/kg).

La recherche sommaire d'une activité sédatrice sur le système nerveux central a été réalisée au moyen du test de potentialisation du sommeil barbiturique (produit par l'hexobarbital) et d'un test d'actimétrie chez la souris. Une activité certaine a été trouvée chez la para-hydroxybutyrophénone.

Les résultats obtenus dans la présente étude de caractère préliminaire demandent à être complétés par une recherche des effets des corps étudiés sur la fonction hypothalamo-hypophysaire. On sait toutefois déjà que la para-hydroxybutyrophénone se rapproche à ce point de vue de la P.O.P. par son action inhibitrice de la cancérisation du foie par le jaune de beurre. Une recherche analogue est en cours sur les homologues supérieurs (III) et (IV) de la para-hydroxybutyrophénone.

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 PERRAULT M., VIGNALOU J. et ETIENNE M.- Chorio-épithéliome malin (métastases pulmonaires actives) traité avec des résultats satisfaisants, cliniques, hormonaux et radiologiques par seul emploi d'un "frénateur hypophysaire de synthèse" la para-oxy-propionophénone (corps H-365) pendant six mois.
B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1949, 23-24, 1.008-1.013 (Communic. princeps).
- 2 PERRAULT M. et VIGNALOU J.- Essai de traitement de la maladie de Basedow, par la para-oxy-propionophénone. Commun. XXVIIème Congrès de Méd. Genève 30 Septembre 1949, Masson Edit., Paris 1950.
- 3 PERRAULT M. et VIGNALOU J.- La para-oxy-propionophénone (H-365), frénateur hypophysaire de synthèse, dans le traitement de la maladie de Basedow.
Thérapie, 1949, 4, 3, 120-125.
- 4 HARVIER P. et PERRAULT M.- La thérapeutique en 1949 (Revue Annuelle) Paris Méd., 1950, 2, 22-23.
- 5 BUU-HOI N.P.- La p-Hydroxypropionophénone, ses analogues et leurs dérivés.
Rev. Trav. Chim. Pays-Bas, 1949, 68, 9-10, 759-780.
- 6 LACASSAGNE A., CHAMORRO A. et BUU-HOI N.P.- Sur quelques actions biologiques de la 4-Hydroxypropionophénone. C.R. Soc. Biol. 1950, 144, 1-2, 95-96.
- 7 SOULAIRAC A., DESCLAUX P., Mlle TEYSSEYRE J. et CHANEAC H.- Action endocrinienne du para-oxypropionophénone; Ass. des Anatomistes de Louvain; C.R. Ass. Anatomistes 1950, 63, 474-477.
- 8 MAHAUX J.- L'exophtalmie oedémateuse basedowienne. Science Méd. Prat. 1950, 4, 79-87.
- 9 GUINET P.- Les oestrogènes dans le traitement de la maladie de Basedow et ses complications. J.Méd. Lyon, 1950, 727, 341-351.
- 10 PAUFIQUE L., GUINET P. et PAPILLON J.- Le traitement de l'exophtalmie oedémateuse sans hyper-thyroïdie. Ann. Ocul. 1950, 183, 6, 449-482.
- 11 MARTELLA E.- Sur l'action de la paraoxypropionophénone sur la rate. Soc. Ost. Ginecol. Campano-Calobra-Lucana, 7 Mai 1950.
- 12 JANOTS P.- Les avenues de la maladie de Basedow. Thèse. Paris 1950.

- 13 PERRAULT M., VIGNALOU J. et JANOTS P.- Les avenues de la maladie de Basedow. Dédutions thérapeutiques et prophylactiques. Soc. de Thér. et Pharm, séance du 17 Mai 1950. Thérapie 1950, 5, 3, 149-155.
- 14 SOULAIRAC A. et DESCLAUX P.- Action du paraoxypropio-phénone sur le tractus génital du rat mâle et femelle. Soc. d'Endoc., Séance du 16 juin 1950. - Ann. Endoc. 1950, 11, 4; 412.
- 15 SOULAIRAC A., DESCLAUX P., Mlle TEYSSEYRE et Mme CODIN M.- Action du paraoxypropio-phénone sur le comportement sexuel du rat mâle. J.Physiol. 1950, 42, 731.
- 16 BUU-HOI N.P., CORRE L., de CLERCQ M., HOAN Ng., LACASSAGNE A., ROYER R. et XUONG N.D.- Relations entre constitution chimique et activité oestrogène de molécules organiques. Bull. Soc. Chim. Biol. 1950, 32, 3-4, 255-263.
- 17 GRUPPER Ch., Mme ELAS G. et BAUDIN P.- Cinq cas de mélanose de Riehl guéris ou améliorés par le H-365, paraoxypropio-phénone. Bull. Soc. Franç. Derm. 1950, 3, 346-351.
- 18 HUGUENIN R. et BOURDIN J.S.- Les médicaments chimiques en clinique carcinologique. Thérapie, 1950, 5, 4, 163-170.
- 19 LATARGET E.- Données récentes sur la chimiothérapie du cancer. Acquisitions Médicales Récentes, 1950, Flammarion.
- 20 De GENNES L., MAHOUDEAU D., BRICAIRE H. et VILLIAUMEY J.- Sur un cas d'exophtalmie maligne remarquablement influencée par des médicaments frénateurs de l'hypophyse. B. M. Soc. Hôp. Paris, 1950, 23-24, 1313-1318.
- 21 PERRAULT M.- Etat actuel du H-365 - para-oxy-propio-phénone, frénateur hypophysaire de synthèse. Presse. Méd. 1950, 59, 1010-1013.
- 22 VAGUE J. et FAVIER G.- Administration simultanée de l'hyposulfite de soude et des frénateurs hypophysaires dans les syndromes hépato-ovariens. Arch. Mal. App. Dig. 1951, 40, 2, 257-259.
- 23 SCHOCKAERT J.-A. et FERIN J.- Absence d'effet de la paraoxypropio-phénone dans un cas de chorio-épithéliome malin et chez la femme normale. Ann. Endocr. 1950, 11, 6, 664-667.
- 24 OLMER J., ERLANDE G. et ABIGNOLI E.- Hyperfolliculinie et hyperthyroïse. Presse Méd. 1950, 58, 76, 1342-1346.
- 25 JUSTER E.- Les nouveaux traitements internes de la Pelade. J. Méd. Paris, 1950, 11, 246-247.
- 26 HARVIER P. et PERRAULT M.- La thérapeutique en 1950, Paris Méd. 1950, 47, 673-674.
- 27 JAYLE M.-F. et Mme VALLIN Y.- Pathogénie et traitement de l'hyperfolliculinie. C.R. Soc. Franç. Gyn. 1950, 6, 201-210.

- 28 LESPAGNOL A., SCHMITT J. et THIEBLOT L.- Recherche d'antioestrogènes. Bull. Soc. Chim. Biol. 1950, 32, 11-12, 1019-1022.
- 29 RIVIERE M.- Comment manier les oestrogènes. J. Méd. Bordeaux, 1951, numéro spécial, 77-83.
- 30 DUPERIE R.- Traitement de l'Hyperthyroïdie. J. Méd. Bordeaux, 1951, numéro spécial, 96-108.
- 31 DE GENNES L., BRICAIRE H., BENZECRY I. et VILLIAUMEY J.- Les syndromes de Basedow d'origine diencéphalo-hypophysaire. Presse Méd. 1951, 59, 3, 41-46.
- 32 SOULAIRAC A., DESCLAUX P., CHANEAC M. et Mlle TEYSSEYRE J.- Action endocrinienne de la 4 hydroxypropiophénone chez le rat mâle adulte. Ann. Endoc. 1951, 12, 1, 93-98.
- 33 LOEPER J., HOUSSET E. et Mlle LOEPER J.- Inhibition de quelques effets de propylthiouracile par la paraoxypropiophénone. C.R. Soc. Biol. 1951, 145, 1-2, 87-89.
- 34 HUGUENIN R., HINGLAIS M. et ROUGEAU J.- Evolution d'un chorio-épithéliome de l'utérus sous surveillance hormonale. Influences thérapeutiques, disparition transitoire des métastases pulmonaires. Bull. Assoc. Franç. Et. Cancer, 1951, 38, 2, 177-191.
- 35 MARTELLA E.- Note préliminaire sur l'action de la para-oxy-propiophénone (H-365) sur le cycle oestral du rat femelle. Sem. Hôp. Paris, 1951, 35, 1524-1526.
- 36 FERRAULT M.- Les méthodes de frénation hypophysaire. Presse Méd. 1951, 18, 353-354.
- 37 CORTEEL A.-G.- La para-oxy-propiophénone (H-365). L'Equipe Médicale, 1951, 55, 7-8.
- 38 xxx Paraoxypropiophenone, a powerful synthetic hypophysial inhibitor. J.A.M.A., 1951, 341.
- 39 ROCHEDIX.- Les idées actuelles sur le traitement de la maladie de Basedow. Dauphiné Méd. 1951, 28, 2-17.
- 40 GRUPPER Ch. et Mme PLAS G.- Le rôle du cuivre dans la mélanogénèse. Bull. Soc. Franç. Derm. 1951, 1, 59-62.
- 41 RIVIERE J.- Importance de la pituitaire dans la maladie de Basedow. J. Méd. Bordeaux, 1951, 3, 384-397.
- 42 Discussion à la Société de Gynécologie (séance du 5 février 1951) par MM. FUNCK-BRENTANO, AMELINE, ROBEY, CHOME, MORICARD, LACOMBE, ASCHEIM, ECALLE, à la suite de l'article de DAVID et collaborateurs : Métastase cérébrale d'un trophoblastome malin deux ans et demi après l'évacuation d'une môle hydatiforme. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1951, 3, 1, 76-81.
- 43 LANGERON L.- Comment comprendre l'Hyperthyroïdie. J. Sc. Méd. Lille, 1951, 7, 193-203.

- 44 GEUPPER Ch. et Mme PLAS G.- Chimiothérapie des mélanoses faciales : la paraoxypropioéphénone dans la mélanose de Riehl, la chloasma, etc. Soc. Franç. de Derm. et Syph. (Filiale marseillaise) Journées des 13, 14, 15 Octobre 1950, Marseille, Lecomte éditeur, Marseille 1951, 303.
- 45 ERLANDE G.- Aspects actuels du traitement des hyperthyroïdoses. Progrès Méd. 1951, 8, 204-212.
- 46 MAULINA C. et LAUZEL J.P.- Action du paraoxypropioéphénone sur les manifestations du cycle hypophysossexuel, chez la rate et chez la lapine. C.R. Soc. Biol., 1951, 145, 15-16, 1.151-1.154.
- 47 EZES H.- Le traitement de la maladie kystique de l'ovaire unique par la paraoxypropioéphénone. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1951, 3, 2, 252-253.
- 48 CAUJOLLE.- Les oestrogènes de synthèse. Endocrinologie. Imprimerie du Sud, Toulouse, 1951, 211-217.
- 49 HUGUENIN R.- Le traitement hormonal des cancers. Endocrinologie. Imprimerie du Sud, Toulouse, 1951, 249-252.
- 50 FOGLIA V.-G., DI PAOLA G. e HUTZ A.- Falta de accion frenadora de la paraoxypropiofenona (H-365) sobre la secrecion hipofisaria. Rev. Soc. Argent. Biol. 1951, 27
- 51 HERSCHBERG A.D.- Les thyroïdectomies inutiles. Clinique, 1951, 437, 15-22.
- 52 WEILL-FAGE J.-Ch.- Cancers et hormones. Clinique, 1951, 437-, 29-38.
- 53 NOTES DE MEDECINE PRATIQUE, par E.A.- La ménopause naturelle de la femme et son traitement. J. Méd. Bordeaux, 1951, 5, 580-585
- 54 CHARBONNEL A. et COLAS J.- A propos d'un cas de "myopathie basedowienne". Ouest Méd. 1951, 10, 287-289.
- 55 GUILLEMIN R.- Parahydroxypropioéphénone (H-365), frénateur hypophysaire de synthèse. Presse Méd. 1951, 59, 39, 799.
- 56 JOYEUX R;- Comment envisager aujourd'hui le traitement des fibromyomes utérins. Progrès Méd. 1951, 79, 11, 328-334.
- 57 MOLINA C.- Contribution à l'étude pathogénique des formations kystiques ovariennes. Bull. Algér. Carcinol. 1951, 9, 55-59.
- 58 ZILLI A.- Il paraossipropiofenone. La settimana medica, 1951, 30, 5, 125-126.
- 59 ESSE A.- Il frenatore ipofisario. Voce dell'ostetrica, 1951, 3.

- 60 DEBEYRE J. et RUDICH E.- Deux cas de tumeur génitale maligne à type de chorio-épithéliome. Echec du H-365. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1951, 3, 2, 229-231.
- 61 POLLOSSON A., HAOUR P., MIRIBEL J. et BLANC P.M.- A propos de l'action du paraoxypropiophénone (H-365) sur le tractus génital de la femme. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1951, 3, 2, 279.
- 62 GHIRETTI Fr. et BOERI E.- Au sujet du mécanisme d'action à niveau bio-chimique du para-oxy-propiophénone. Institut de Physiologie Générale de l'Université de la Station de Zoologie de Naples. Boll.
- 63 SOLIGNAC H.- Les maladies de Basedow à cholestérolémie élevée. Thèse Paris, 1951, 104 pp.
- 64 POLONOWSKI M.- Les progrès de la thérapeutique chimique. Vie. Méd. 1951, n° spécial, 10-16.
- 65 PUECH A.- L'hyperoestrogénie. Gaz. Hôp. 1951, 24-25, 293-296.
- 66 DELAS J.-J.- Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes testiculaires. Thèse Bordeaux, 1950-51, 36
- 67 FERROIR J.- Thérapeutique des Hyperthyroïdies. Gaz. Méd. France, 1951, 10, 671-679.
- 68 Mme BAILLET.- Les frottis uréthraux féminins du point de vue cyto-hormonal, thèse Paris, 1951, 70 pp.
- 69 JEJEJIAN R.- Un cas d'exophtalmie maligne oedémateuse post-basedowienne traité par la folliculine et le corps synthétique H-365, frénateur hypophysaire. 2ème Congrès Syrien d'Ophthalmologie, 1951.
- 70 BAQUET R.- Traitement de la maladie de Basedow. Maroc Méd. 1951, 311, 454-456.
- 71 RIVIERE J.- Les maladies de Basedow par hyperpipuitarisme. Paris Méd. 1951, 23-24, 306-308.
- 72 PERRAULT M. et KIRSCH Fr. Données récentes concernant le goitre endémique. Ann. Nutr. et aliment. 1951, 5, 1, 3-39.
- 73 ABAZA A.- Nouveautés thérapeutiques depuis 1950, Q.S., 1951, 10, 615-639.
- 74 PAULSEN C.-A, MORTIMORE G.-E. and HEELER C.G.- The pituitary action and estrogenic effect of parahydroxypropiophenone. J. Clin. Endocr. 1951, 3, 892-894.
- 75 LACASSIE R.- Algies vulvaires pseudo-urologiques et frénation hypophysaire. Presse Méd. 1951, 57, 1.157-1.159.

- 76 HIRTZ G. et CARTRON J.- Etude de l'influence du paraoxypropio-phénone sur la croissance pondérale du rat mâle. Ann. endocr., 1951, 12, 4, 501-515.
- 77 DANIS P. et MAHAUX J.- Les exophtalmies simples et oedémateuses d'origine endocrinienne. Rapport présenté à la Société Belge d'Ophtalmologie le 25 Février 1950, Bull. Soc. Belge Opht., 1951, 97, 1-108.
- 78 ALBEAUX-FERNET M. et DERIBREUX J.- Action comparée de différentes substances dites "frénatrices hypophysaires" sur quelques cas d'exophtalmie. Bull. Soc. Belge Opht. 1951, 97, 110-112.
- 79 WEEKERS R. et DELOYARD J.- Contribution à l'étude des exophtalmies endocriniennes. Bull. Soc. Belge Opht. 1951, 97, 122-137.
- 80 HUGUENIN R., FAUVET J. et PIERART A.- Nouvelle étude sur la chimiothérapie du cancer. Effet de la paraoxypropio-phénone sur des métastases pulmonaires. B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 23-24, 903-911.
- 81 VALLIN Y.- Pathogénie et traitement de ce qu'il est convenu d'appeler l'hyperfolliculinie. Les Entretiens de Bichat, 1951, Volume Chirurgie et Spécialités, 87-90.
- 82 MONEY W.L., LUCAS V., FAGER J. and FANSON.- The effects of p-hydroxypropio-phenone on the thyroid glands of experimental animals. J. Clin. Endocr. 1951, 9, 973-978.
- 83 SIVADON P., FOLLIN S. et SANSON J.- Essais thérapeutiques par la paraoxypropio-phénone, corps H-365, frénateur hypophysaire de synthèse. An. méd. psychol. 1951, 2, 3, 319-324.
- 84 PERRAULT M., VIGNALOU J., Boris KLOTZ, SOLIGNAC H. et CATHALA H.P.- Sur le chorio-épithéliome en son traitement. Presse Méd., 1951, 59, 65, 1.348-1.351.
- 85 LESPAIGNOL A., SCHMITT J., THIEBLOT L. et STOLIANOFF M.- Action antagoniste de certains dérivés synthétiques vis-à-vis de l'hormone gonadotrope sérique. Bull. Soc. Chim. Biol., 1951, 33, 7, 771-778.
- 86 LACASSAGNE A., CHAMORRO A. et N.D. BUU-HOI.- A propos des activités physiologiques et thérapeutiques de la parahydroxypropio-phénone. Presse Méd., 1951, 59, 68, 1.413-1.415.
- 87 EREDE U. e ODELLO V.- Sull'uso del paraossipropiofenone nel trattamento nel corionepitelioma. Riv. ost. e gin. prat., 1951, 33, 8, 376-385.
- 88 DE GENNES L.- Les formes diencéphaliques de la maladie de Basedow. Les acquisitions médicales récentes, Flammarion, 1951, 73-89.
- 89 PERRAULT M., Boris KLOTZ et SOLIGNAC H.- Les maladies de Basedow à cholestérolémie élevée. Progrès Méd., 1951, 21, 547-555.
- 90 BANSI H.-W.- Therapie der Hyperthyreosen. Med. Klin. 1951, 36, 944-946.
- 91 LACASSAGNE A.- Les voies de recherche d'une thérapeutique générale du cancer. Maroc Méd. 1951, 317, 815-821.

- 92 GINESTE P.-J.- La thérapeutique pratique par les oestrogènes. Ouest Méd. 1951, 21, 619-623.
- 93 SCHAFFENBURG C.-A., MASSON G.-M., Mc CULLACH E.-P. and HAOUR P.- p-Hydroxypropiofenone and other so-called pituitary inhibitors. J. Clin. Endocr. 1951, 11, 11, 1.215-1.224.
- 94 LEDERER J.- Incapacité de la paraoxypropiofenone de modifier la réaction thyroorotrope de l'hypophyse du rat thyroïdectomisé. Ann. Endocr. 1951, 12, 6, 1.094-1.097.
- 95 NETTER A., HENRY F., TROISIEA S. et LAGRUE G.- Absence d'activité parahydroxypropiofenone sur le taux des gonadotrophines urinaires des femmes castrées ou ménopausées. Ann. Endocr. 1952, 13, 1, 71-75.
- 96 DESCLAUX P., SOULAIRAC A. et Mlle TEYSSEYRE J.- Actions endocriniennes de la parahydroxypropiofenone (2ème note). Ann. Endocr. 1952, 13, 1, 76-80.
- 97 RAMIOUL H.- Les applications cliniques actuelles de la chimiothérapie anticancéreuse. Rev. Méd. Liège, 1951, 6, 22, 758-770.
- 98 BOLGERT M. et HABIB G.- Etude du principe mélanophoro-dilatateur urinaire, forme probable d'élimination de l'hormone mélanotrope hypophysaire. B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 25-26, 1.043-1.050.
- 99 BOLGERT M. et HABIB G.- La recherche du principe mélanophoro-dilatateur urinaire. Application en dermatologie. B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 25-26, 1.051-1.057.
- 100 CASTALDI A.- Il sistema ipotalamo-ipofisario dopo trattamento con paraossi-propiofenone. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1950, 26, 11-12, 1.638-1.640.
- 101 PENDE N.- Pathogénie et traitement des thyroépathies. Vie Méd. 1951. N° spécial Décembre 87-95.
- 102 PERRAULT M., Mme BAILLET J. et BAILLET J.- Basedow et hyperfolliculinie. Vie Méd. 1951, 12, 47-61.
- 103 VERLET J.- Sur l'exophtalmie des Basedowiens. Thèse Paris 1951.
- 104 HIRTZ G., BIRABEN J., CARTRON J. et MEUNIER J.- Action du paraoxypropiofenone sur le cycle vaginal du rat femelle. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1951, 3, 4, 610-616.
- 105 HIRTZ G. CARTRON J. et MEUNIER J.- Action du paraoxypropiofenone sur la maturité sexuelle du rat femelle. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1951, 3, 4, 616-618.
- 106 HIRTZ G. et CARTRON J.- Action du paraoxypropiofenone sur la fonction de reproduction du rat femelle. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1951, 3, 4, 618-619.
- 107 ROCHEDIX.- Les indications du paraoxypropiofenone dans les tumeurs bénignes du sein. Dauphiné Méd. 1951, 34, 12-16.

- 108 OLIVIER H.R.- La migraine. Guide du Praticien 1951, 3, 12, 1-3.
- 109 HAOUR P. et MIRIBEL J.- Quelques résultats de la paraoxypropioéphénone en psychiatrie, avec contrôle de son activité sur le tractus génital de la femme. J. Méd. Lyon 1951, 764, 991-995.
- 110 RIVIERE J.- Traitement médical de la maladie de Basedow. J. Méd. Bordeaux 1951, 12, 1087-1090.
- 111 PERRAULT M. et Boris KLOTZ - Pathogénie et formes cliniques des hyperthyroïdies. Rev. Praticien 1952, 2, 69-77.
- 112 BERNARD J.- Acquisitions thérapeutiques dans le domaine des maladies des glandes endocrines. Fiches Méd. Namain 1951, 153, 9.
- 113 HUGUENIN R., BOURDIN J.S. et PIERART A.- Etat actuel de la thérapeutique anticancéreuse. Gaz. Méd. France, décembre 1951, 127-134.
- 114 MAHOUDEAU D. et AZERAD J.- Les thérapeutiques nouvelles en endocrinologie. Gaz. Méd. France, décembre 1951, 175-185.
- 115 TUSQUES J.- Effet mélanoconstricteur de la paraoxypropioéphénone sur les têtards de Rana temporaria. C.R. Soc. Biol. 1951, 145, 5-6, 406-407.
- 116 LOUBIERE M.R.- Action mélanisante d'un frénateur de la glande pituitaire (H-365, Frénantol), sur les têtards de Rana dalmatina. J. Méd. Bordeaux 1951, 12, 1100.
- 117 PERRAULT M., Boris KLOTZ et HOUSSET E.- Intérêt pronostique et thérapeutique de l'état vasculaire des goîtres au cours du traitement de la maladie de Basedow. Thérapie 1951, 6, 6, 425-431.
- 118 GRUPPER Ch. et Mme PLAS G.- Le traitement des mélanoses faciales par les applications locales de paraoxypropioéphénone. Bull. Soc. Fr. Derm. 1951, 5, 572-574.
- 119 VAGUE J.- Les freinateurs hypophysaires. Marseille Méd. 1951, 9, 410-417.
- 120 PERRAULT M.- Ovarites scléro-kystiques. Science Méd. Prat. 1952, 1, 32-33.
- 121 COSTA A., SCORTA A. et BOCCA M.- L'action du traitement par la paraoxypropioéphénone sur la concentration thyroïdienne de radioiode. Sem. Méd. 1952, 6, 113-115.
- 122 MOSINGER M.- Glandes endocrines et toxicologie. Arch. Mal. Prof. 1952, 13; 1, 14-19.
- 123 CHAVEZ-MONTES J.- Tratamiento del síndrome de Parry-Graves-Basedow con del el Frenantol (paraoxipropiofenona); monographie de 78 pages, Mexico, Décembre 1951.
- 124 ROYER R.- Un nouvel espoir dans la thérapeutique du cancer: la parahydroxypropioéphénone. Revue des Questions Scientifiques, 20 octobre 1951, 588-591.
- 125 GIRARD et JAUBERT - Mélanose de Riehl guérie par le corps H-365. Bull. Soc. Derm. 1952, 2, 210.
- 126 GODLEWSKI H. et G.- Synthèse des Assises Départementales sur les hormones sexuelles en thérapeutiques. Assises de la Médecine 1952, 1, 7-47. Témoignages de : Pr. GIRAUD, Montpellier; LAURES, Toulon; PIEDNIN, Evreux; Pr. DARGENT, Lyon; PLAUCHU, Lyon; MAZOYER (Haute-Loire).

- 127 GOINARD, BOULARD et GAUTRAY (Alger) - Guérison médicale d'un kyste de l'ovaire.
Afr. Fr. Chir. 1952, 3-4, 46-50.
- 128 de BRUX A.- Acquisitions thérapeutiques nouvelles dans le domaine de l'obstétrique et de la gynécologie. Fiches Méd. février 1952.
- 129 PERRAULT M. et BAILLET J.- Syndromes allergiques et états hormonaux. Dédutions thérapeutiques. Sem. Hôp. Paris 1952, 20, 855-861.
- 130 SIMONNET H. et THIEBLOT L.- Action antagoniste du paraacetoxyphénylisobutène vis-à-vis de l'hormone gonadotrope chorionique. J. Physiol. 1951, 43, 4, 860-864.
- 131 JAYLE F.- Note sur les causes hormonales de l'avortement. Gynéc. Obst. 1951, 3, 5, 755-757.
- 132 PELLEGRINI G., GASTALDI F. e FEDELI J.- Casi di diabete mellito trattati con paraossipropiofenone. Boll. Soc. Med. Clin. di Pavia 1951, 3-4.
- 133 GASTALDI F. e FEDELI J.- Modificazioni del glicogeno epatico e muscolare nelle cavia dopo trattamento con paraossipropiofenone. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia 1951, 3-4.
- 134 GASTALDI F. e FEDELI J.- Modificazioni del catabolismo protidico per trattamento con paraossipropiofenone. Bull. Soc. Med. Chir. di Pavia 1951, 3-4.
- 135 GASTALDI F. e FEDELI J.- Modificazioni della sensibilità all'insulina, indotte dal paraossipropiofenone. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia 1951, 5-6.
- 136 GASTALDI F. e FEDELI J.- Modificazioni glicemiche indotte dal paraossipropiofenone. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia 1951, 3-4.
- 137 GASTALDI F. e FEDELI J.- Modificazioni ponderali generali ed istologiche ipofisarie indotte dal paraossipropiofenone. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia 1951, 3-4.
- 138 GASTALDI F. e FEDELI J.- Comportamento del glicogeno epatico e muscolare in cavia digiunanti trattate con paraossipropiofenone. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia 1951, 5-6.
- 139 PEYCELON A.- Traitement des troubles de sécrétion thyroïdienne. Médecin Libre 1952, 3, 16-20.
- 140 Mme ROBERTE-HENRI-JASPAR M.J.- Etude expérimentale de quelques actions de la paraoxypropiophénone sur les glandes endocrines - Travail des Cliniques Médicales (Pr. P. BASTENIE) et Obstétricale (Pr. R. BOURG) de l'Université de Bruxelles (Hôpital Brugmann) - Thèse Paris 1952.
- 141 JUSTER E.- La ménopause. Monographies Médicales et Scientifiques 1952, 18.
- 142 JAYLE M.F.- Pathologie et traitement des avortements endocriniens. Presse Méd. 1952, 60, 23, 492-494.
- 143 COLLOQUE à la CIBA FOUNDATION (Londres 1951): conférence du Pr. A. LACASSAGNE et témoignages de : COWIE, RAWSON, B. HOUSSAY, GROSS, NOWAKOWSKI.

- 144 COLLOQUE du Pr. CRAMER (Berlin), organisé avec la collaboration du Centre Culturel des Français de Berlin, janvier 1952.
- 145 BEERMANN Ew.- Erfahrungen mit Frenantol bei Störungen der Schilddrüsentätigkeit. Med. Klin. 1952, 14, 449-450.
- 146 KRAUL L.- Neue Gesichtspunkte in der gynäkologischen Hormontherapie. Wien. Med. Wschr. 1951, 47, 889-890.
- 147 HUSSLEIN H.- P-oxy-propio-phenon (Ein synthetischer Hypophysenhemmstoff). Wien. Med. Wschr. 1951, 63, 24, 441-442.
- 148 LOHEL H.- Tierexperimentale Untersuchungen zur Frage der depigmentierenden Wirkung des Paraoxy-propio-phenon. Zschr. f. Hant. u. Geschl. Krankh. 1951, 11, 466-468.
- 149 COURRIADES, RIGAUD et CABANIE H.- Rétrécissement cicatriciel infranchissable de l'oesophage traité par oesophagoplastie préthoracique à l'aide du colon droit et de l'iléon terminal. Succès. Mém. Acad. Chir. 1952, 78, 4-5, 154-156.
- 150 HUGUENIN R.- Cancérologie 1952. La Santé de l'Homme 1952, 71, 33-36.
- 151 SIMPSON S.L.- Some recent advances in Endocrinology. Brit. Med. J. 1952, 4761; 725-730.
- 152 FAGUET M. et EDLINGER - Observation au microbiophotomètre de l'action de la paraoxypropio-phénone sur la croissance microbienne. Ann. Institut Pasteur 1952, 32, 4, 506-509.
- 153 PLAUCHU M.- Les hormones sexuelles en Thérapeutique. Loire Méd. 1952, 23-27.
- 154 ROMAN C. et PIET H. (Annecy) - Chorio-épithéliome post-molaire utérin avec greffe vaginale. Guérison opératoire; action possible du corps H-365. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1952, 4, 3bis, 413-415.
- 155 GUINET P.- L'exophtalmie oedémateuse dans ses rapports avec l'hyperthyroïdie. Maroc Méd. 1952, 323, 297-304.
- 156 BRICAIRE H. et LEPRAT J.- Les exophtalmies endocriniennes. Vie Méd. 1952, 6, 68-71.
- 157 BERNSTEIN D.E. and BISKIND C.R.- Effect of parahydroxypropio-phenone on experimental ovarian tumors in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 79, 1, 149-151.
- 158 MATHIEU J.- Epreuves hormonales dans les seins douloureux. Lyon Chir. 1952, 47, 4, 453-458.
- 159 PERRAULT M.- A propos des traitements de la migraine. Vie Méd. 1952, 6, 15-16.
- 160 VALLIN Y.- Traitement des troubles de la castration et de la ménopause par l'établissement de cycles oestrogénico-androgéniques. Presse Méd. 1952, 60, 39, 847-848.

- 161 BRADY R.O. and HEDGES T.- Lack of effect of parahydroxypropiophenone in hyperophthalmopathic Graves' Disease and diabetes mellitus. J. Clin. Endocr. 1952, 12, 5, 604-606.
- 162 DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J. et FRITSCH R.- Etude de la vacuolisation des cellules basophiles de l'hypophyse du rat mâle après différents processus expérimentaux. C.R. Soc. Biol. 1951, 145, 5-6, 386-387.
- 163 DENTON C.R., LERNER A.B. and FITZPATRICK Th. B.- Inhibition of melanin formation by chemical agents. J. Invest. Derm. 18, 2, 119-135.
- 164 VOKAER R.- Etiologie et thérapeutique de l'avortement spontané. Bruxelles Méd. 1952, 32, 20, 1035-1059.
- 165 PERRAULT M. et CLAVEL B.- Les états d'inflation hormonale et leurs rapports avec la clinique maxillo-faciale. La Clinique 1952, 452, 209-219.
- 166 CHAVEZ-MONTES J.- Distinction entre syndrome de Basedow e hipertiroidismo puro. Sinopsis, 1952, 13.
- 167 MATHIEU J.- Essai de traitement des douleurs intermenstruelles par la paraoxypropiophénone. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1952, 4, 2, 390.
- 168 LABORDE Simone - Nouveautés thérapeutiques en cancérologie. Q.S. 1951-1952, 3, 8, 519-524.
- 169 COGNIAUX P., BASTENIE P.A. et FLAMAND Ch.- La chirurgie de la glande thyroïde en fonction des traitements médicaux antithyroïdiens. Rapport présenté au Congrès annuel de l'Association Belge de Chirurgie le 7 juin 1952 à Bruxelles. Acta Chir. Belg. 1952, n°spécial, 107-175.
- 170 LEBEUF F.- Traitement du vitiligo par la paraoxypropiophénone. Lyon Méd. 1952, 187, 47, 329-330.
- 171 VERNE J., DESCLAUX P., SOULAIRAC A. et DELSOL - Etude de l'action de la paraoxypropiophénone sur la thyroïdostimuline et la fonction thyroïdienne chez le têtard de Rana temporaria. C.R. Soc. Biol. 1952, 146, 11-12, 836-838.
- 172 BOLGERT M.- Quelques réflexions sur les mélanoses de Riehl actuelles. Ann. Derm. Syph. 1952, 79, 4, 424-428.
- 173 PELLE A. et GINESTE J.- Les hémorragies de la ménopause. Ouest Médical 1952, 13, 357-361.
- 174 PERRAULT M. et CLAVEL B.- Introduction à la clinique et au traitement des états hyperstimuliniques. Provence Méd. 1952, 6, 127-133.
- 175 TRUHAUT R. et DEYSSON G.- Le parahydroxypropiophénone, poison mitotique. Bull. Soc. Chim. Biol. 1953, 3-4, 312-325.
- 176 PAGANI C.- Parossipropiofenone e quadro ipofisario da castrazione nella ratta. Ann. Ost. e Gin. 1951, 5, 660-681.

- 177 CHAMORRO A., BUU-HOI N.-P. et XUONG N.-D.- Actions biologiques de la para-hydroxypropiophénone. C.R. Soc. Biol. 1952, 146, 5-6, 402-404.
- 178 CRAMER H.- Les régulations neuro-hormonales au cours de la maladie de Basedow, de l'hyperfolliculinie et de divers syndromes apparentés. Conférence donnée le 25 Juillet 1952, à la Maison de la Chimie.
- 179 POTIE M.- Cancérologie et frénateur hypophysaire. J. Sc. Méd. Lille, 1952, 17, 317-321.
- 180 PERRAULT M. et Boris KLOTZ.- Thérapeutique actuelle des hyperstimulinies. Congrès de Karlsruhe, 7 Septembre 1952.
- 181 TRUHAUT.- Mitose hemmende Wirkung von zwei aromatischen Hydroxycetonen. Congrès de Karlsruhe, 5 Septembre 1952.
- 182 BUU-HOI.- Neue Gesichtspunkte für die Chemotherapie mit weiblichen Geschlechtshormonen. Congrès de Karlsruhe, 7 Septembre 1952, *Arz. Forsch.* 1953, 3, 466-468.
- 183 PERRAULT M.- Hyperstimulinies. Entretiens de Bichat 1952. (Volume : Médecine).
- 184 HESS G., KOPF E., LEHR H. und SCHMITZ A.- Untersuchungen über die Wirkung des "Hypophysen-hemmstoffes" p-Oxypropiophenon. *Klin. Wschr.* 1952, 31-32, 747-750.
- 185 ROUSSEL J.C. et HEROVICI C.- Enseignements fournis par les frottis vaginaux en obstétrique. *Gaz. Méd. France*, 1952, 59, 17, 1.037-1.039.
- 186 TEYSSEYRE J.-M. (Mlle).- Etude histologique physiologique de l'action endocrinienne et nerveuse de la para-hydroxy-propiophénone ou corps H-365. Thèse Paris, 1952, 748, 72 pp.
- 187 SCOTT Ch., KROC and STASILLI.- Metabolic and toxicity studies on parahydroxypropiophenone. *Endocrinology*, 1952, 50, 6, 607-611.
- 188 TREVOUX R.- Essai de physiopathologie hormonale de la gestation. *Gaz. Méd. France*, 1952, 59, 19, 1.121-1.134.
- 189 BUU-HOI N.-P.- Neuere biochemische Anschauungen auf dem gebiete der sexualhormone. *Med. Klin.*, 1952, 47, 44, 1.447-1.449.
- 190 PERRAULT M.- Die Syndrome der Überfunktion des Hypophysenvorderlappens (Stimulinüberproduktion, hyperstimulinie und ihre Behandlung mit Paraoxypropio-phenon (H-365). *Med. Klin.*, 1952, 47, 44, 1.449-1.453.
- 191 CRAMER H.- Neurohormonale Steuerung unter besonderer Berücksichtigung der Steuerung Hypophysenfunktion bei Thyreotoxikosen, Basedow und Hyperfallikullinämie. *Med. Klin.* 1952, 47, 44, 1.453-1.457.
- 192 HUGUENIN R. et GUELFY J.- Le phosphore 32 et quelques métastases de cancer du sein. *Bull. Ass. Franç. Et. Cancer*, 1952, 39, 3, 250-255.

- 193 HUGUENIN R. et GUELFY J.- L'utilisation du phosphore 32 dans les ostéosarcomes. Bull. Ass. Franç. Et. Cancer, 1952, 39, 3, 256-276.
- 194 GUILLEMIN J. et MICHARD J.-P.- Les acquisitions récentes sur les stimulines hypophysaires. Ann. Endocr. 1952, 13, 2, 23-259 et 3, 534-553.
- 195 BRUZZONE S. et LIPSCHUTZ A.- Etude des actions hypophysaires de la parahydroxypropionophénone chez le cobaye. C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 13-14, 980-983.
- 196 ROTH P.- Etude de l'action de la paraoxypropionophénone sur la métamorphose naturelle et expérimentale des larves d' "Alytes obstetricans". Ann. Endocr., 1952, 13, 5, 795-800.
- 197 MERAB A., HONAIN A., MELKI L., TALEB N. et CHAIA J.- Essais cliniques de la paraoxypropionophénone (Corps H-365). J. Méd. Libanais, 1952, 5, 4, 278-287.
- 198 GIRAUD G., LATOUR H., LEVY A. et TEMPLE J.-P.- Les limites de l'A.C.T.H. dans le traitement de l'asthme. Montpellier Méd. 1952, 41-42, 7, 746-753.
- 199 KLOSTERMEYER. E. Über den progressiven oder malignen exophthalmus. Chirur., 1952, 23, 11, 522.
- 200 KOPF R.- Experimentelle Grundlagen für die therapeutische Anwendung anti-thyreoidaler Schwefelverbindungen. Arz. Forsch. 1952, 7, 315-324.
- 201 IANNACCONE A. and IACONO G.- Clinical and metabolic effects of parahydroxypropionophenone in patients with Graves' disease, Acta Endocr. 1952, 11, 2, 138-146.
- 202 MARCHAUD J.- Contribution à l'étude du blocage des stimulines hypophysaires. Thèse Paris 1952, 894, 47 pp.
- 203 CHARPY J.- Le mécanisme physio-pathologique de l'eczéma. Dédutions thérapeutiques. Bull. Méd. 1952, 22, 437-448.
- 204 CHARPY J., ODDOZE L., BONNIOL P. et CASTELAIN P.-Y.- L'acide glutamique et ses associations dans le traitement des dermites de sensibilisation. Bull. Méd., 1952, 22, 457-464.
- 205 KANZOW U.- Zur Behandlung der Thyreotoxikose mit einen sogenannten Hypophysenzügler (paraoxypropionophenon). Arztl. Wschr., 1952, 7, 46, 1.075.
- 206 CRAMER H.- Neurohormonale Steuerung unter besonderer Berücksichtigung der hypophysenfunktion bei Thyreotoxikosen, Basedow und Hyperfolliculinaemie. Berl. Arztebl., 1952, 17, 312.
- 207 VALETTE G.- Pouvoir hormonal et constitution chimique. Produits Pharmaceutiques, 1952, 7, 11 et 12, 640-646 et 687-696.
- 208 HUET P.-C. et VILLEDROUIN J.- Epithélioma du sinus piriforme avec métastases pulmonaires. Action du médicament H-365. Ann. Oto-Laryng. 1952, 69, 8-9, 34.

- 209 GASTALDI A.- Azione del paraossipropiofenone sul sistema diencephalo-ipofisario. *Endocrinologia e Scienza della Costituzione*, 1952, 21, 2, 137-162.
- 210 PERRAULT M. et Boris KLOTZ.- Thérapeutique actuelle des hyperstimulinies. *Rev. Praticien* 1952, 2, 33, 2.193-2.201.
- 211 SARACINO R. et GERARD-MARCHAND R.- La chimiothérapie des cancers. *Suppl. Rev. Praticien*, 1953, 5, 143-148.
- 212 MARLAND P.- Le traitement hormonal du cancer. *Suppl. Rev. Praticien*, 1952, 5, 149-155.
- 213 JAUSION H. et BENARD P.- Les dermatoses de lumière et l'état actuel de la photopathologie. Rapport au Congrès International de Dermatologie de Londres, Juillet 1952.
- 214 TRUHAUT R.- Tendances actuelles des recherches de chimiothérapie des états cancéreux. *Actualités Pharmacologiques*, 5ème série, Masson Editeur, 1952, 213-270.
- 215 ERLANDE G.- Les nouveaux antithyroïdiens de synthèse. *Marseille Méd.* 1952, 10, 525-528.
- 216 DESAIVE P. et MONNOYER E.- Régression rapide sous l'influence de la paraoxypropiophénone (Corps H-365) d'un adénome thyroïdien en poussée subaiguë au cours de l'évolution d'un cancer génital grave. *Presse. Méd.*, 1952, 60, 33, 1.825-1.826.
- 217 DANOWSKI T.-S, WIRTH P., BLOWN M., HILL G.-G. and FEHERMANN G.-H.- Parahydroxypropiophenone effects on rat thyroid, adrenal and pituitary. *J. Clin. Endocr.*, 1952, 11, 12, 1.454-1.460.
- 218 MATHIEU J.- Essais de traitement par la paraoxypropiophénone des douleurs intermenstruelles. *Rev. Franç. Gyn. Obst.* 1952, 47, 9 et 10, 320-325.
- 219 HUGUENIN R. et BOURDIN J.-S.- Quelques aspects de la chimiothérapie des cancers. *Vie Méd.* numéro spécial de Noël 1952, 21-24.
- 220 GINESTE P.-J.- Thérapeutique pratique par les oestrogènes. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 3; 150-154.
- 221 CHAIA J.- Traitement du goître simple par la P.O.P. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 3, 154-159.
- 222 FERON M.-A.- Les états d'hyperfonction anté-hypophysaire et les thérapeutiques frénatrices de l'hypophyse. Thèse Paris, Janvier 1953.
- 223 FERROIE J.- Acquisitions récentes sur l'exploration fonctionnelle hormonale et thérapeutique actuelle en endocrinologie. *Gaz. Méd. France*, 1952, 23, 1.469-1.486.
- 224 MARCHAIS P. Les nouveaux traitements en thérapeutique psychiatrique. *Gaz Méd. France*, 1952, 23, 1.519-1.525.

- 225 DE BASTIANI G. et SPERTI L.- Action de la paraoxypropioiphénone sur le développement somatique et sur la métamorphose des larves de Bufo Viridis et Rana Agilis. Arch. Internat. Pharmacodyn. Thér. 1952, 91, 1-2, 211-223.
- 226 BONNIOT R.- Les cancers broncho-pulmonaires, Sciences Méd. Prat. 1953, 1, 35-39.
- 227 GEROGARNI Carmela.- Sopra un frenatore ipofisario di sintesi. Thèse Bologne, 1952.
- 228 HALBERKANN J.- Untersuchungen zum Häutungszyklus der Ringelnatter unter p-oxypropioiphenon. Sonder, die Naturwissenschaften 1952, 24, 39, 573-574.
- 229 FAUVET J.- Vérités sur le cancer. Comment le traiter? Panorama du Monde et des Sciences, Avril 1953, 32-25.
- 230 COSTA E.- Il p-ossipropiofenone e capace di impedire l'effetto adreno-cortico-tropo svolts dall'adrenalina inietta a negli spazi subaracnoidei. Arch. Ital. Sci. Farmacol. 1951, 1-3, 212-214.
- 231 HAYNAL E. GRAF F. and MATSCHE E.- Polycythaemia and Erythraemia treated with para-hydroxy-propioiphenone. Lancet 1953, 6.763-717.
- 232 PLAUCHU M., FRANCOIS R., LEHMANN M.- Le diabète juvénile. Rev. Lyon. Méd. 1953, 2, 3, 73-82.
- 233 RAUSCHER H. und RENNHOFFER G.- Oestrogene Wirksamkeit und zentraler effekt von p-oxypropioiphenon. Acta Endocr. 1953, 12, 1, 41-46.
- 234 LOEPER J.- Etat actuel du traitement hormonal du cancer du sein. Progrès Méd. 1953, 7, 147-149.
- 235 REMY M., PERNOT C.- L'hypertension de la ménopause. Concours Méd. 1953, 12, 1.063-1.065.
- 236 HIRTZ G., CARTRON J. et MEUNIER J.- Sur le pouvoir oestrogène de la para-oxypropioiphénone chez le rat. J. Méd. Bordeaux, 1953, 4, 604.
- 237 HIRTZ G., CARTRON J. et MEUNIER J.- Action de la para-oxypropioiphénone sur la thyroïde du rat mâle adulte. J. Méd. Bordeaux 1953, 4, 604.
- 238 VALLIN Yvonne.- Les troubles de la castration et de la ménopause. Vie. Méd. 1953, 5, 443-447.
- 239 LAWSON WILKINS.- The need for an inhibitor of gonadotropin. J. Clin. Endocr. 1953, 13, 6, 739-741
- 240 CAVIGLIA E., NOVELLI A.- Modificazioni indotte dal paraossipropiofenone nell'ipofisi di cavie maschi preburi; Endocr. Sci. Costit, 1952, 21, 1, 58-67.
- 241 CAVIGLIA E.- Ricerche sperimentali sulla possibilita di una inibizione dell'ormone tireotropo circolante. Inform. Méd. 1952, 6, 5, 131-134.
- 242 LOVOTTI Adalberto.- Azione endocrina del paraossipropiofenona. Minerva Gin. 1952, 4, 6, 217-220.

- 243 MILANI L., SANGIORGI G.- Reattività ovarica alle gonadotropine ipofisarie e coriale dopo trattamento con para-ossipropiofenona, Minerva Gin. 1952, 4, 7, 267-270.
- 244 LAFARGUE P.- Traitement du chorio-épithéliome utérin. Bordeaux Chir. 1953, 1, 39-42.
- 245 RAUSCHER H.- Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der antigonadotropen Wirkung von P-hydroxy-propiofenon. Arch. Int. Pharm. 1953, 92, 3-4, 432-443.
- 246 LEDERER J.- Inactivité de la para-oxy-propiophénone sur la fonction thyroïdienne de l'hypophyse du rat. Arch. Int. Pharm. 1953, 93, 128-131.
- 247 DUTREIX J.- Les cancers du testicule. Limousin Méd. 1953, 5, 9-12.
- 248 LERNER A.-B. et FITZPATRICK T.-B.- Treatment of melanin hyperpigmentation. J.A.M.A. 1953, 152, 7, 577-583.
- 249 ERLANDE G.- Les hyperstimulines en clinique. Progrès Méd. 1953, 13-14, 308-317.
- 250 GAYRAL L. et DAUTY F.- Délit de mœurs chez un obèse gynoïde. Ann. Méd. Légale et Criminologie, 1953, 33, 5, 262-265.
- 251 BAUMEL J., FASSIO E. et LEVALLOIS M.- L'association hyperfolliculinie et hyperthyroïdisme. Son incidence en pathologie hépato-digestive. Montpellier Méd. 1953, 43, 4, 346-358.
- 252 LE LAY R.- Contribution à l'étude des réticulo-sarcomes. Mémoire pour le certificat d'études spéciales d'électro-radiologie, 1950, 74, Institut Gustave Roussy.
- 253 ROCHEDIX J.- Considérations sur le goître et son traitement (d'après 250 cas). Dauphiné Méd. 1953, 50, 3-16.
- 254 HIRTZ G., PELLUCHON P. et CARTON J.- Etude de l'influence de la paraoxypropio-phénone sur la glycémie du rat mâle et femelle. J. Méd. Bordeaux, 1953, 7, 932.
- 255 HIRTZ G., PELLUCHON P. et CARTON J.- Etude de l'influence de la paraoxypropio-phénone sur la phosphorémie du rat mâle et femelle. J. Méd. Bordeaux, 1953, 7, 932.
- 256 PAES Enrico.- Une nouvelle preuve fonctionnelle pour établir l'indication de la radiothérapie chez les diabétiques. Progrès Méd. 1953, 15-16, 331.
- 257 DELANNOY et GAUTIER.- Considérations sur l'ovarite scléro-kystique. Rev. Fr. Gyn. Obst. 1953, 5-6, 193.
- 258 HUANT E.- Contribution à la chimiothérapie tumorale. Gaz. Hôp. 1953, 22, 373-379.
- 259 GRUPPER Ch. Poikilodermie réticulée cervico-faciale type Civatte, stade ultime d'une mélanose de Riehl (trois cas). Bull. Soc. Franc. Derm. 1953, 2, 126-127.
- 260 RAMIOUL H.- Etat actuel de la chimiothérapie des cancers. Synthèse de séméiologie et thérapeutique 1953, 27, 7, 1.174-1.191.

- 261 MEYER J. et MONCEAUX.- Traitement du cancer incurable. Synthèse de séméiologie et thérapeutique 1953, 27, 7, 1.193-1.198.
- 262 FAURE J., MORIN G. et DUTERTRE F.- Incidences neuro-psychiatriques et endocriniennes dans l'épilepsie temporale. Rev. Neurol. 1953, 38, 5, 382-384.
- 263 CARCENAC M.- Contribution à l'étude clinique, hormonale, Electroencéphalographique, de l'épilepsie cataméniale. Thèse Bordeaux 1953.
- 264 LEBEUF F.- Etiopathogénie et traitement du vitiligo. Ann. Derm. Syph. 1953, 30, 4, 363-370.
- 265 HIRTZ G. et CARTON J.- Etude de l'influence de la paraoxypropiophénone sur la croissance pondérale du rat mâle et femelle. Ann. Endocr. 1953, 14, 3, 303-325.
- 266 PERRAULT M. et CLAVEL B.- Traitement des syndromes d'hyperfonctionnement hypophysaire antérieur. Année Méd. Pratique, 1953, E. Lépine Ed. Paris.
- 267 GAZAVE J.-M.- Evolution de la thérapeutique par les oestrogènes de synthèse. Labo-Pharma, 1953, 6, 6-9.
- 268 CREPAX P. et MOGGIAN G.- Modificazioni delle attività secretorie della preipofisi idotte dal p-ossipropiofenone. Arch. Sci. Biol. 1952, 36, 3, 229-244.
- 269 CREPAX P. et MOGGIAN G.- L'azione esercitata da ormoni glandotropi ipofisari a livello del recettore in relazione con le proprietà antiormoniche del p-ossipropiofenone. Arch. Sci. Biol. 1952, 36, 3, 245-255.
- 270 MONTORSI W., SALVANESCHI S. et FRIGANI L.- Rapporti tra tossina difterica e lesioni surrenaliche : azione protettiva del paraossipropiofenone e azione aggravante del A.C.T.H. Sci. Méd. Biol. 1950, 51, 6, 179-185.
- 271 KRACHT J. und SPAETHE M.- Über Wechselbeziehungen Zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde. Virchows Archiv. 1953, 323, 629-644.
- 272 PERRAULT M. et Boris KLOTZ.- La fonction endocrinienne. Sem. Hôp. Paris, 1953, 62, 3.076-3.080.
- 273 PERRAULT M. et Boris KLOTZ.- Les syndromes hyperhormonaux. Sem. Hôp. Paris, 1953, 62, 3.081-3.086.
- 274 PERRAULT M. et Boris KLOTZ.- La maladie de Basedow. Sem. Hôp. Paris, 1953, 62, 3.086-3.101.
- 275 PERRAULT M. et Boris KLOTZ.- Les syndromes hyperfolliculiniques. Sem. Hôp. Paris, 1953, 62, 3.101-3.109.
- 276 VALLIN Y.- Pathogénie et traitement des migraines et des troubles hépatodigestifs d'origine endocrinienne. Entretiens de Bichat, Chirurgie et Spécialités, 1953, 121-124.
- 277 PERRAULT M. et CLAVEL B. Hypophyse et cancer. Entretiens de Bichat, Médecine, 1953, 219-222.

- 278 GOUDAL.- L'hormone oestrogène et ses propriétés physiologiques. Nouvelles Thérapeutiques, 1953, 7, 7-13.
- 279 GAYPAL L. et DAUTY R.- L'obésité spongieuse puerpérale. Sem. Hôp. Paris, 1953 62, 3.130-3.136.
- 280 RODRIGUEZ R. et PENHOS J.-C.- La paraoxypropiophénone ne prévient pas le diabète pancréatique. C.R. Soc. Biol. 1953, 147, 9-10, 903-904.
- 281 REFORZO-MEIBERIVES J., DOSNE DE PASQUALINI C., BUR G. et MANCINI R.-E.- Action de la p-hydroxypropiophénone sur la thyroïde. C.R. Soc. Biol. 147, 9-10, 906-910.
- 282 MANUNTA G.- Inibizione della lattazione per opera del p-ossipropiofenone. Atti Accad. naz. Lincei (Roma) 1952, 12, 4, 444-448.
- 283 COSTA E., et FERRARI W.- Influenza di un trattamento con paraidrossipropiofenone sull'accrescimento di innesti carcinoma di Walker praticati nell ratto. Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 1952, 28, 5, 1.013-1.015.
- 284 KLOTZ H.-P.- A propos du traitement des hyperthyroïdies. Les Nouvelles Thérapeutiques, 1953, 8, 3-4.
- 285 EREDE U.- Prime osservazioni sull'azione di sostanze frenatrici dell'ipofisi negli iperfollicolinismi e nei fibromi uterini in fase evolutiva. L'Informatore Medico, Sez. Clin. Scient. 1952, 6,3-12.
- 286 OKIE M.-V., DALEY W.J. and WHITE W.F.- Therapeutic pituitary inhibition by steroids. Treatment for exophthalmos. J. Int. Coll. Surg. 1952, 18, 2, 164-171.
- 287 BERTRAM F.- Treatment of late complications of diabetes. Voeding 1952, 13, 11, 604-608.
- 288 LEPAGE F., KLEIN M. et SCHRAMM B.- A propos des suites d'une môle. Bull. Soc. Gyn. Obst. 1953, 5, 1, 36-43.
- 289 HESS.- Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynaekologie und Geburtshilfe. Geburtsh. u. Frauenhk 1953, 13, 8, 738-739.
- 290 RAUSCHER und LOTSCH.- Zur Frage der zentralen Wirkung von p-oxypropiophenon. Wien. Med. Wschr. 1952, 102, 44, 882-886.
- 291 BANSI H.W., KRACHT J., KRACHT U. und MEISSNER J.- Zur Entstehung der Morbus Basedow. Praktisch wichtige. Ergebnisse experimenteller Arbeiten. Dtsch Med. Wschr. 1953, 78, 8, 256-260.
- 292 HUGUENIN R.- Notions actuelles dans l'hormonothérapie du cancer. Marseille Méd. 1953, 9, 413-419.
- 293 ERLANDE G.- Traitement hormonal de la ménopause. Marseille Méd. 1953, 9, 460-465.
- 294 PERRAULT M.- Schéma et facilitations pour un traitement raisonné de la Maladie de Basedow. J. Méd. Chir. Prat. 1953, 124, 330-344.

- 295 BUISSON (Mlle), SAUCET (Mlle), et AYACHE M.- Symptômes occasionnels de pseudo-grossesse apparus au cours d'un syndrome excito-confusionnel d'origine complexe. Ann. Méd. Psych. 1953, 2, 4, 514-513.
- 296 BUU-HOI and MIQUEL J.-F.- The pfitzinger reaction of p-hydroxypropiophénone and similar phenolic ketones. J. Chem. Soc. 1953, (Déc.) 3.763-3.769.
- 297 SIDI E. et BOURGEOIS-GAVARDIN J.- Traitement des troubles pigmentaires inesthésiques. Gaz. Méd. France 1953, 60, 22, 1.203-1.205.
- 298 HEINSEN.- Verh. d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs - u Stoffwechselkheiten in Essen und Bad Neuenahr, Septembre 1952.
- 299 HARVIER P. et PERRAULT M.- La thérapeutique en 1953 : Sur quelques médications d'appoint dans le traitement des hyperthyroïses et de la maladie de Basedow. Rev. Praticien 1953, 3, 33, 2.476-2.480.
- 300 BRET J. et GHOSN G.- Les avortements avec taux élevés de 17-cétostéroïdes. Etude des facteurs hormonaux et métaboliques associés. Essais thérapeutiques. Gynéc. Obst. 1953, 52, 5, 487-505.
- 301 PERRAULT M.- Hypophyse et cancer du sein chez la femme. Bull. Soc. Méd. Pays Basque, 1953, 18, 193-205.
- 302 DESCLAUX P., SOULAIRAC A. et TEYSSEYRE J.- Effet inhibiteur de l'action des gonadostimulines par la 4-hydroxypropiophénone. J. Physiol. 1953, 45, 3, 499-510.
- 303 PAES E. Acção hypoglicémica de para-oxi-propiofenona na diabetes mellitus. Acta Endocr. Iberica 1952, 2, 5.
- 304 PAES S.- New method for establishing indications of hyphysial roentgentherapy in diabetes. Gaz. Med. Portuguesa 1953, 5, 3, 429.
- 305 PHILIPPE G.- Traitement des avortements à répétition. L'omnipraticien Français, 1953, 3, 3, 29-32.
- 306 ALBEAUX-FERNET M., ROBERT I. et CAROIT M.- L'hirsutisme. Masson et Cie 1954, 107 pp.
- 307 FASSOTTE C. et VAN CAUENBERGUE (Jme).- Résultats de diverses méthodes thérapeutiques dans huit cas de mélanose de Riehl. Arch. Belg. Derm. Syph. 1953, 9, 1, 74-84.
- 308 BAUER A.-W.- P-Oxypropiophenone in treatment of menopausal disorders. Brit. Med. J. 1954, 4.855, 196-197.
- 309 LEUPI H. (Von).- Insulin, das antidiabetische Prinzip des Pankreas. Bulletin Galenica, 1953, 11-12, 294-300.
- 310 TALA P., RAILO I. and ELFVIN G.- The effect of parahydroxypropiophenone on the thyroid gland. Endocrinology, 1953, 10, 1, 82-85.
- 311 TURIAF J. et MARLAND P.- Asthme et troubles de la fonction thyroïdienne. Sem. Hôp. Paris, 1954, 12, 705-713.

- 312 ROBERT J. Les troubles du système pileux chez la femme. Etude clinique et biologique. These Paris 1953.
- 313 VALENTI G.-V.- Osservazioni sulla terapia dell'iperfolliculinismo con paraossipropiofenone. Riv. Ost. Gin. Prat. 1953, 35, 2, 92-96.
- 314 TURPAULT M.- Traitement des avortements endocriniens. Gyn. Prat. 1953, 4, 6, 546-547.
- 315 MATHIEU J. et MOUSSELOIN J.- Le traitement médical des douleurs intermenstruelles. Rev. Franç. Gyn. Obst. 1953, 9-10, 251-260.
- 316 RIVIERE J.- Traitement de la maladie de Basedow par les oestrogènes de synthèse. J. Méd. Bordeaux 1954, 2, 163-164.
- 317 LEHNER A.J. et FITZPATRICK T.B.- The control of melanogenesis in human pigment cell. Pigment Cell Growth Acad. Press. inc. New-York. 1953.
- 318 LACASSAGNE A., CHAMORRO A., RUU-HOI N.P. et DAT XUONG N.- A propos de l'activité oestrogène de la parahydroxypropiofenone. C.R. Soc. Biol. 1954, 148, 5-6, 419-422.
- 319 FERRAULT M. et Boris KLOTZ.- Hypophyse et cancer. Q.S. 1954, 5, 1, 35-39.
- 320 HUGUENIN R., TRUHAUT E., ROUJEAU J., BOUJEDIN J.S. et SARACINO R.- Action de la chimiothérapie dans le traitement des cancers humains. Rapport présenté au Congrès International de Radiologie de Copenhague, Juillet 1953. La Clinique (Actualité thérapeutique 1953). 1954, N° spécial 5-12.
- 321 COTELLESA G., de MAESTRI A.- Sulle proprietà antiormoniche e sull'effetto inibente l'accrescimento diafisario del paraossipropiofenone. Minerva Ped. 1953, 5, 15, 654-655.
- 322 VANLEPENBERGHE J.- Hypophyse et cancer. Quelques données récentes. Cancérologie 1953, 1, 3, 116-118
- 323 ZILLI A., BARDELLI S.- Influenza del paraossipropiofenone sullo sviluppo corporeo e sulla struttura istologica dell'ipofisi e delle ghiandole genitali. Folia Endocr. 1953, 6, 3, 331-338.
- 324 FERRAULT M. et BOUVIER J.- Hypophyse et cancer du sein. Déductions thérapeutiques. Médecine d'Egypte 1954, 1, 79-86.
- 325 LIBRETTI A., MARTINI L.- Studi sui rapporti tra ipofisi posteriore e ipofisi anteriore. Arch. Int. Pharmacodyn. 1953, 93, 2, 163-166.
- 326 CAVALLI G.F.- Intorno all'azione svolta dal paraidrossipropiofenone nei confronti della reazione anteipofisaria alla adrenalina. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1953, 28, 11, 1.763-1.765.
- 327 PEREZVITORIA C.- Gigantismo ipofisario. Medicina Clinica. 1953, 21, 1, 1-8.

- 328 VAGUE J.- Traitement des maigreurs. Vie Méd. 1954, 511-517.
- 329 COURROUY J.R.- Corrélations anthropométriques, biologique dans les asynergies hypophyso-ovariennes. Thèse Paris 1953, 1013, 99 pp.
- 330 BRICAIRE H.- Comment traiter les hyperthyroïdies. Ed. Flammarion 1954.
- 331 BOULARD C., GAUTRAY J.P., PECOLLO H.D.- Note sur le traitement médical de l'ovarite scléro-kystique. Thérapie 1954, 9, 1, 18-21.
- 332 PLANTUREUX G.- Intérêt du dosage des 3-alpha-stéroïdes neutres totaux, du prégnandiol et de la folliculine dans les avortements endocriniens. Thèse Paris, 1953.
- 333 TEMIME-MORHANGE Arlette - L'ovarite scléro-kystique. Sud Méd. Chir. 1954, 2384, 3209-3213.
- 334 de GENNES J.L.- Frénateurs hypophysaires. Vie Méd. 1954, n° spécial mai, 107-115.
- 335 ROUCHEY A.- Conduite à tenir dans les avortements à répétition. Arch. Méd. Angers 1954, 55, 3, 54-59.
- 336 FRAJA A. e MARTINI L.- Alcune osservazioni sur passaggio in circolo dell' ormone tireotropo. Arch. int. Pharmacod. 1953, 93, 2, 167-176.
- 337 DUBARRY J.J., LEQUERLER Y. et CHAMBAUD - Dyskinésies biliaires d'origine thyroïdienne, ovarienne ou hypophysaire. Maroc Méd. 1954, 347, 412-415.
- 338 BROUSTET P., DUBOURG G. et PIVIERE J.- L'évolution des idées sur la nature et le traitement des hyperthyroïdies. Bull. Soc. Méd. Pays Basque 1954, 20, 89-93.
- 339 GAUTIER J. et JOFFRINEAU M.- Maladie de Basedow et diabète. Ouest Méd. 1954, 12, 409-412.
- 340 BORY R.- Bilan gynécologique de 1953. Gaz. Méd. France 1954, 61, 11, 781-789.
- 341 HUGUENIN A.- Le problème des obésités. Médecins d'Algérie 1954, suppl. n° 4 avril, 139-152.
- 342 RAUSCHER H.- Über den antigonadotropen Effekt und den Wirkungsmechanismus von P-oxypropiofenon. Gynaecologia 1954, 137, 2, 65-76.
- 343 PECOLLO H.D. - L'ovarite scléro-kystique. Contribution à son étude clinique et thérapeutique. Thèse Alger 1954, 34, 154 pp.
- 344 VITOU P.- La para-oxy-propiophénone. Etat actuel de la question et essai d'interprétation. Thèse Paris 1954, 350 pp.
- 345 DAMIANI N.- Eliminazione dei cortico-steroidi riducenti dopo carico di para-ossipropiofenone ed infusione di adrenalina. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1953, 29, 5, 1110-1113.
- 346 DAMIANI N.- Cloruremia, potassiemia e sodiema dopo carico di para-ossipropiofenone ed infusione di adrenalina. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1953, 29, 5, 1113-1115.

- 347 CAGNAZZO G.- Eliminazione dei 17-cetosteroidi dopo carico di para-ossipropiofenone ed infusione di adrenalina. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1953, 29, 5, 1115-1117.
- 348 CAGNAZZO G.- Colesterinemia dopo carico di para-ossipropiofenone ad infusione di adrenalina. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1953, 29, 5, 1118-1119.
- 349 FERRAULT M., BOUVIER J.B.- Hypophyse und Mamma-Carcinom. Therapeutische Folgerungen Therapiewoche 1954, 19-20, 4, 499-504.
- 350 FAURE J., BOUSSEMARY E. et MORIN G.- Etude bioélectrique et hormonale des dérèglements psychoneuro-endocriniens. Rev. Neurol. 1954, 90, 4, 334-337.
- 351 DIEULANGARD P.- Quelques résultats de traitement par la Frénantol de certains cas de grossesses hyperhormonales. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1954, 6, 3, 304-307.
- 352 DELANNOY F. et GAUTIER P.- Considérations sur l'ovarite scléro-kystique. Lille Chir. 1954, 9, 3, 109-113.
- 353 BAUMANN H. et BOUJNAN A.- Contrôle de l'équilibre hormonal de la gestation par les dosages des stéroïdes urinaires et la cytologie vaginale. Entretiens de Bichat (Chirurgie et Spécialités) 1954, 315-320.
- 354 LESPAGNOL A. et BAR D.- Généralités de chimie pharmaceutique. Labo Pharma 1954, 14, 5-8.
- 355 CUCINOTTA U.- Osservazioni cliniche sull'azione del paraossipropiofenone in quattro casi di tumori maligni. Oncologia 1954, 7, 3, 223-231.
- 356 FRADA G., POMARO A.- Sulle reazioni all'iperpressione atmosferica. Influenza dell' A.C.T.H. e del para-ossipropiofenone sulla produzione di agglutinine in animali esposti all'aria compressa. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1953, 28-12, 1963-1965.
- 357 CASALIS F.- Mélanogénèse, naevi et mélanomes cutanés. Presse Méd. 1954, 62, 67, 1400.
- 358 BOULLE S.- Traitement du prurit vulvaire. Presse Méd. 1954, 62, 68, 1413.
- 359 PAES E.- Action hypoglycémique de la paraoxypropiophénone dans le diabète sucré. (Résultats recueillis sur 29 malades). Cahiers Méd. Auvergne 1954, 7, 237-248.
- 360 FERRAULT M. et Boris KLOTZ - Hyperstimulinies. La Clinique 1954, 480, 515-524.
- 361 CANO MONASTERIO A.- Investigaciones sobre la zona sexual suprarrenal y sus relaciones con la Hipofisis. Accion de la para-oxi-propiofenona sobre la zona X del raton. Cirurgia, Ginecologia y Urologia 1953, 5, 4-5, 259-263.
- 362 BUU-HOI N.P., XUONG N.D., VAN THANG K.- Analogues de la p-hydroxypropiophénone dans la série du biphenyle. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1953, 72, 9-10, 774-780.
- 363 CASIMIRIUS R.- Contribution à l'étude de certains états psycho-neuro-endocriniens. Thèse Bordeaux 1954, 157 pp.

- 364 FEDELI S., GHISONI T.- Possibilita di impiego del paraossi-propiofenone nel trattamento insulinico delle malattie mentali. Il policlinico, sezione Medica 1954, 61, 5, 373-384.
- 365 DUNOYER - Les obésités du post-partum. Sage-Femme et Puériculteur 1954, 595, 3-26.
- 366 LANGERON L.- Sur l'obésité dite "hyperfolliculinique". J. Sc. Méd. Lille 1954, 11, 481-488.
- 367 PERRAULT M. et KLOTZ Boris - Les syndromes basedowiens. Gaz. Hôp. 1954, 35, 891-906.
- 368 JOCHLE W.- Ueber die Wirkung von Paraoxypropiofenon auf Amphibien. Klin. Wschr. 1954, 39-40, 979-981.
- 369 SACHESSE E.- Ueber die Bedeutung von p-Oxypropiofenon bei bestimmten hypophysär beeinflussten Diabetesformen. MedKlin. 1954, 32, 1254-1257.
- 370 SOLLGRUBER A.M.- Beitrag zur Behandlung der diencephalen Thyreotoxikosen und Diencephalopathien mit dem hypophysenhermstoff Paraoxypropiofenon. Med. Klin. 1954, 36, 1445-1447.
- 371 FROEWIS J. und SPURNY J.- P-Hydroxypropiofenon in Rattenterversuch. Arch. f. Gyn. 1954, 184, 6, 804-809.
- 372 POCKRANDT H.- Behandlungsergebnisse bestimmter Überfunktionszustände des Hypophysenvorderlappens mit Paraoxypropiofenon (PPP) in der gynäkologischen Sprech stunde. Zbl. Gyn. 1954, 76, 36, 1637-1643.
- 373 BAYLE et EVEILLARD Y.- Premiers résultats cliniques et graphiques observés au cours du traitement d'une épilepsie essentielle par le paraoxypropiophénone associé à un régime acidifiant et hyperglucosé. Arch. Méd. Angers 1954, 55, 11, 181.
- 374 SURMELY F.- L'avortement endocrinien. Maroc Méd. 1954, 33, 355, 1100-1106.
- 375 VIGNALOU J., BERTHAUX P. et COLAS-BELCOUR J.F.- Les exophtalmies endocriniennes. Gaz. Hôp. 1954, 35, 897-902.
- 376 DESCLAUX P.- Signification des cellules basophiles vacuolisées de l'hypophyse du rat. Arch. Anat. Micr. 1954, 43, 1, 1-20.
- 377 FAURE J. et LOISEAU P.- Action de substances hormonales sur l'activité électrique du cerveau, la respiration, le cycle d'excitabilité et le comportement de la lapine. Rev. Neurol. 1954, 91, 6, 460-468.
- 378 PIETRA R.- Influenza del para-ossi-propiofenone sulla eliminazione dei 17 chetosteroidi urinari. Archivio "Maeagliano" Patol. Clin. 1954, 9, 2, 451-457.
- 379 CSILLAG M.- Vizsgalatok a paraoxypropiofenonnak, a hypophysis működésre Kifejtett hatasarol. Mag. Nőorv. Lapja 1954, 17, 4, 209-215.
- 380 ROBERTSON Ch.H., GRIFFIN A.C. and RICHARDSON H.L.- The inhibitory action of p-hydroxy-propiphenone on hepatic carcinoma induced by azo dye. J. Nat. Cancer Inst. 1954, 15, 3, 519-527.

- 381 GIBERTI A.- Influence de la P.O.P. sur la sécrétion de T.S.H. Ormonologia 1954, 14, 2-3, 141-144.
- 382 PERRAULT M. et KLOTZ Boris - Hypophyse et cancer du sein chez la femme. Dédutions thérapeutiques. Gaz. Méd. France 1955, 62, 1, 17-28.
- 383 BOULARD Cl., GAUTRAY J.P. et PECOLLO H.- Le traitement médical des troubles de l'ovaire unique. Sem. Hôp. Paris 1955, 10, 569-'
- 384 GILBERT-DREYFUS - Le traitement médical d'une hyperthyroïdie. La Clinique 1955, 485, 177-183.
- 385 PERRAULT M. et di MATTEO J.- Les accidents cataméniaux des mitrales et les grandes lignes de leur traitement. Thérapie 1955, 10, 1, 6-22.
- 386 AUBERTIN E. - Comment concevoir le traitement pratique de l'hypertension artérielle. J. Méd. Bordeaux 1955, 1, 49-61.
- 387 EZES H.- Les troubles de la castration ovarienne et leur traitement. Concours Méd. 1955, 13, 1265-1272.
- 388 PERRAULT M., LAPLANCHE Cl.- Sur les thérapeutiques hormonales et anti-hormonales dans le cancer du sein et ses métastases. Bull. Cercle Claude Bernard 1955, 1.
- 389 DENARD-TOULET A.M.- Utilisation, dans le traitement de 31 cas d'hyperthyroïdie, d'un produit composé associant un sédatif, un antithyroïdien et un frénateur hypophysaire. Thèse Toulouse, 1955, 11.
- 390 CHARPY M.- Lichen à formes multiples. Bull. Soc. Fr. Derm. 1955, 1, 119.
- 391 MANFREDI E. et PIERSIMONI P.- Ricerche sperimentali sugli effetti indotti dal metilandrostandiolo, dal p-ossipropiofenone e dalla pantoilaurina variamente associati. Il Farmaco 1955, 10, 2, 83-85.
- 392 PERRAULT M. et KLOTZ Boris - Que penser de l'hyperfolliculinie ? Rev. Praticien 1955, 5, 17, 1757-1765.
- 393 PERRAULT M. et KLOTZ Boris - Le pré-basedow. La Clinique 1955, 490, 449-453.
- 394 PERRAULT M. et KIRSCH F.- Allergie et hormones stéroïdes. La Clinique 1955, 490, 455-462.
- 395 FAURE J. et MAGENDIE J.- L'apport de l'électroencéphalogramme dans l'étude des états neuro-endocriniens en gynécologie. Gynéc. et Obst. 1955, 54, 3, 245-260.
- 396 PERRAULT M. et RAVERDY Ph.- Les hyperstimulinies. Progrès Méd. 1955, 13-14, 259-263.
- 397 BRET A. et BOUJNAH - Prophylaxie de l'avortement et de l'interruption prématurée de la grossesse. Sem. Hôp. Paris 1955, 57, 2947-2955.
- 398 DANGER R.J.- Un cas d'eczéma "vrai" guéri par le H-365 (Frénantol). Arch. Méd. Chir. Normandie 1955, 45, 50, 633-636.
- 399 DESCHAMPS P.- La pelade et son traitement. Arch. Méd. Chir. Normandie 1955, 45, 50, 639-644.

- 400 ROSEMBLIT E., SCHTEINGART M.- La paraoxipropiofenona en el climaterio femenino. Rev. Argent. Endocr. 1955, 1, 3, 332.
- 401 REVOLTELLA - A propos du traitement du chorio-épithéliome par la paraoxypropio-phénone. Minerva Gin. 1955, 7, 11, 399-400.
- 402 PERRAULT M. et KLOTZ Boris - Le Pré-Basedow. Entretiens de Bichat (Médecine) 1955, 389-392.
- 403 FOGLIA V.G., PENHOS J.C. and MONTUORI E.- Relation of crystal size to estrogenic activity of parahydroxypropiofenone. Endocrinology 1955, 57, 5, 559-565.
- 404 Institut GUSTAVE ROUSSY - Comment nous traitons un certain nombre de cancers. Ed. Sennac Paris 1955, 45-46.
- 405 HAYNAL E.- Über die Behandlung der hypophysären Polyglobulien und der Polycythaemia vera mittels Bremsung des Zwischenhirn-Hypophysen-systems durch Parahydroxypropiofenon. Schweiz. Med. Wschr. 1955, 38-39.
- 406 PERRAULT M., BOUVIER J.B. et KIRSCH F.- Quelques certitudes et perplexités actuelles sur l'allergie. Gaz. Méd. France 1955, 62, 5, 355-379.
- 407 PERRAULT M., BOUVIER J.B.- Limites d'emploi des antithyroïdiens de synthèse. Thérapie 1955, 10, 5, 708-713.
- 408 AUBERTIN E.- La maladie de Basedow. J. Méd. Bordeaux 1956, 1, 65-67.
- 409 THIEBLOT L. et SIMONNET H.- Nouvelles acquisitions sur les médications antigonadotropes. La Clinique 1956, 496, 117-126.
- 410 GAUTIER J.- Traitement des goitres de la puberté. La Clinique 1956, 496, 127-131.
- 411 MATHIEU J.- Les douleurs intermenstruelles et leur traitement. Vie Méd. 1955, 11, 1227-1232.
- 412 ERLANDE et BEYVIN G.- Guérison des hyperfonctionnements thyroïdiens. Sud Méd. Chir. 1956, 2405, 4528-4536.
- 413 RUDELLE M.- L'hormonothérapie du cancer du sein. Gaz. Méd. Picardie 1956, 257, 70-90.
- 414 GIMBERT DE FALLOIS A.- Essai de traitement de l'ulcus gastro-duodénal par les frénateurs hypophysaires. Ouest Méd. 1956, 9, 320-322.
- 415 PLAUCHU M. et POTTON F.- Le traitement du diabète évolutif de l'adulte jeune. Rev. Lyon. de Méd. 1956, 5, 6, 219-226.
- 416 GILLISSEN G. et GILLISSEN I.- Die transformation der Nebennierenrinde unter Paraoxypropiofenon und Sexualhormonen. Arzn. Forsch. 1956, 1956, 6, 53-55.
- 417 MAGENDIE J.- Chorio-épithéliomes. Bull. Soc. Méd. Pays Basque 1956, 28, 63-79.

- 418 PERRAULT M.- Allergie et hormones. Bull. Soc. Méd. Pays Basque 1956, 28, 81-94.
- 419 CATTANEO G.- Bloccatori ipofisari e danno istofunzionale provocato da aggressione istaminica od ormonica. Ost. Ginec. 1955, 10, 6, 344-356.
- 420 PERRAULT M. - Voies et moyens actuels de la frénation hypophysaire en clinique. Sem. Hôp. Paris 1956, 9, 471-478.
- 421 GAYRAL L. et DAUTY R.- Cure très prolongée d'une obésité neuro-endocrinienne chez un adolescent par la paraoxypropiophénone. Thérapie 1956, 11, 4, 709-710.
- 422 GAYRAL L.- Les troubles nerveux au cours des états d'hyperstimulinie. Sem. Hôp. Paris 1956, 9, 479-488.
- 423 PERRAULT M., LE BEAU et KLOTZ B.- Hypophyse et cancer du sein chez la femme. Rap. Journées Méd. France et Union Fr., Clermont-Ferrand 17-21 mai 1956.
- 424 BLAKE Th.F.- Chorionepithelioma. Review of etiology and treatment. Obst. Gynec. 1955, 5, 5, 653-656.
- 425 BERTROU J.- Suspension rapide de la sécrétion lactée dans le post-partum par un frénateur hypophysaire. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1956, 8, 2, 232-233.
- 426 COLAS-BELCOUR J.F. et VIGNALOU - A propos d'une hyperthyroïdie thyroïdienne d'apparition brutale sans signes associés. Sem. Hôp. Paris 1956, 58, 2970-2975.
- 427 BROUSTET P.- Traitements étiologiques particuliers de l'insuffisance cardiaque. Assises Méd. 1956, 218-219.
- 428 GIMBERT de FALLOIS A.- Essai de traitement de l'ulcus gastro-duodénal par les freinateurs hypophysaires. Arch. Mal. App. Dig. 1956, 45, 7-8, 63-64.
- 429 CENTONZE M.- Para-ossipropiofenone e ormone adrenocorticotropo. Quad. Clin. Ginec. 1955, 10, 5, 298-308.
- 430 GAUTIER R.- Contribution à l'étude de divers traitements médicaux palliatifs des tumeurs malignes. Thèse Marseille, 1956.
- 431 FAURE J.- Aspect de la régulation diencéphalo-hypophysaire. Expérimentation. Applications cliniques. Ann. Méd. Psychol. 1956, 2, 3, 511.
- 432 BUU-HOI - Action de la P.O.P. sur la croissance du B.K. Bull. Soc. Chim. Biol. 1956, 38, 9-10, 1213-1215.
- 433 ABELY P.- Les troubles neuro-psychiatriques de la ménopause. Ass. Fr. Gynec. Nice, 14-17 mai 1956.
- 434 PEETERS - Môle disséquante et chorioépithéliome. Bull. Soc. Royal. Belge Gyn. et Obst. 1956, 26, 4, 531-533.
- 435 MEYER A. et MONOD O.- Les bases du traitement médical et chirurgical des cancers secondaires du poumon. J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1956, 10, 6, 668-671.

- 436 BENOIT J.- Le contrôle hypothalamique de l'activité hypophysaire gonadotrope. J. Physiol. 1955, 47, 3, 427-567.
- 437 KEMPF I.- Le chorio-épithéliome du testicule. J. Urol. 1956, 62, 7-8, 501.
- 438 GAUDEFROY.- Evolution des dosages hormonaux dans un cas de grossesse hyperhormonale traitée par la P.O.P. Soc. Méd. Anat.-Clin. Lille, séance du 14 Novembre 1956.
- 439 BOUNHIOL J.-J.- Action retardatrice d'un frénateur de la glande pituitaire (P.O.P.) sur la métamorphose des amphibiens anoues. Ann. Université de Poitiers 1954, n° 5.
- 440 BOLLOLI D. et OTTAGIO G.- Menometrorragia della pubertà trattate con frenatore ipofisario. Riv. ost. Gin. prat. 1956, 5.
- 441 STOLL B.-A.- P-hydroxypropiofenone for advanced breast cancer; a preliminary report. Med. J. Australia 1956, 2, 5, 181-183.
- 442 REGNIER M.- Les métrorragies fonctionnelles. J. Med. Bordeaux 1957, 3, 399-400.
- 443 MATSCH E. et GRAF F.- Dosage de la parahydroxypropiofénone dans l'urine. Bull. Soc. Chim. Biol. 1957, 39, 5-6, 641-645.
- 444 GAUDEFROY M. et ROY L.- Essai de traitement curateur du fibrome utérin par l'association para-oxy-propiofénone et androgènes. Rev. franç. Gynec. Obstet. 1956, 11-12, 365-376.
- 445 MARAND L.- Syndrome d'irritabilité hypothalamo-thyroïdienne. Thèse Paris 1957.
- 446 LEFEBVRE-VRASSE (Mme).- Les résultats éloignés du traitement de la maladie de Basedow par les antithyroïdiens de synthèse. Thèse Paris 1957.
- 447 PASCAL Valérie.- Le traitement des ménométrorragies fonctionnelles par la P.O.P. C.R. Soc. franç. Gynec. Obstet. 1957, 6, 271-272.
- 448 GRAPULIN G.- L'emploi des frénateurs hypophysaires dans le traitement des tumeurs malignes mammaires en particulier. Thérapie 1957, 12, 4, 583-600.
- 449 COLLIER G. et DEFER B.- Idées de jalousie et dysendocrinie. Ann. Med. Psychol. 1957, 2, 3, 466-470.
- 450 PERRAULT M.- Le traitement hormonal du cancer du sein chez la femme. Progr. med. 1957, 19, 355-367.
- 451 PERRAULT M., DELZANT G. et PHILBERT M.- Mélanodermies endocriniennes. Rev. Prat. 1957, 197, 28, 3069.
- 452 PERRAULT M., KLOTZ Boris et GAUTIER J.-Cl.- Eléments et rudiments concernant la thérapeutique de l'obésité chez l'adulte. Thérapie 1957, 12, 6, 833-844.
- 453 RAVERDY Ph.- La frénation hypophysaire. Séméiol. Therapeut. 1957, 40, 1751-1755.

- 454 BERTRAND P. et BRUNOTTE J.- Le kyste de l'ovaire restant. Gaz. méd. Franç. 1957, 1499.
- 455 ROCHEDIX J.- Hyperthyroïdies. Etude clinique et traitement. Dauphiné med. 1957, 92, 266.
- 456 HUERTAS.- Vomissements acétonémiques. Maroc med. 1957, 383-391.
- 457 CRANGU.- Ovaire restant et P.O.P. C.R. Soc. franç. Gynec. 1957, 8, 367-375.
- 458 BAYLE V.- Thérapeutique de l'épilepsie essentielle par une médication frénatrice de l'hypophyse. Thérapie 1957, 12, 262-267.
- 459 GIMBERT DE FALLOIS.- Essai de traitement de l'ulcus gastro-duodénal par les frénateurs hypophysaires. Arch. Mal. App. Digest. 1958, 47, 1-2, 76.
- 460 LEPRAT J.- Le syndrome prémenstruel. Concours méd. 1958, 2, 147-151.
- 461 BOLGERT M. et LE SOURD M.- Deux cas de naeocarcinome avec récidence ganglionnaire traités par auto-greffe et H-365. Recul actuel de 6 ans 1/2. Bull. Soc. franç. Derm. 1958, 1, 52-53.
- 462 BRICAIRE H.- Le syndrome prémenstruel. Rev. Prat. 1958, 8, 18, 2149.
- 463 TROISIER S.- Comment améliorer le syndrome prémenstruel. Vie méd. 1958, 8, 833.
- 464 BOULARD Cl.- Les kystes hématiques thyroïdiens. Presse méd. 1958, 66, 65, 1452.
- 465 PERRAULT M. et GAUTIER J.-Cl.- Obésité de l'adulte. Progrès med. 1958, 13-14, 259.
- 466 PERRAULT M. et KLOTZ Boris.- Pathologie thyroïdienne. Sem. Hôp. Paris 1958, 53, 2727-2734.
- 467 BLANC JT et BLAUCHUET.- Considérations cliniques et thérapeutiques sur l'hyperthyroïdie. Lyon méd. 1958, 52, 1081-1090.
- 468 PERRAULT M.- Conduite à tenir en présence d'un goitre. Arch. med. Angers 1958, 59, 5, 220-238.
- 469 JARROUSSE J.- Diagnostic et traitement prophylactique des avortements du premier trimestre. Concours méd. 1958, 52, 5617-5619.
- 470 VACCATO A.-E. et de BERNARDIS F.- Sul trattamento con androgeni del carcinoma mammario nella donna. Minerva med. 1958, 49, 47, 2345-2351.
- 471 MAGENDIE J., MAGIMEL J., PONSAN X. et DRACK.- Les ménométrorragies des jeunes filles (à propos de 30 observations). Sud méd. chir. 1958, 2431, 7001-7026.
- 472 GUILLEMAN P.- Etat actuel du problème de la frénation hypophysaire. Rev. Prat. 1959, 9, 9, 971-984.
- 473 MONTFORT J.- Les facteurs endocriniens dans les vascularites nodulaires et les applications thérapeutiques. Echos de la Médecine 1959, 8, 5.
- 474 TURIAT J.- La place des hormones génitales dans le traitement de l'asthme. Sem. Hôp. Paris (Thérapeutique) 1959, 3, 215-218.

- 475 LACASSIE R.- L'hyperfolliculinie abdomino-périnéale. Gaz. Hôp. 1959, 11, 369-377.
- 476 BERNARD Irène.- Le traitement médical de la stérilité conjugale. Concours méd. 1959, 17, 1959-1963.
- 477 DERIBREUX J. et GELINET M.- Obésité paradoxale dans la maladie de Basedow. Gaz. med. Fr. 1959, 66, 8, 663-667.
- 478 PERRAULT M.- Le traitement de l'ovarite scléro-kystique. Progrès med. 1959, 5, 95-103.
- 479 LACASSAGNE A.- Sur les cancers glandulaires d'origine hormonale. Biol. med. 1959, 48, 1, 1-20.
- 480 NGUYEN-HUU-NAM.- Essai de traitement du chorio-épithéliome avec le Frénantol. Thèse Saigon 1959, 143, 27.
- 481 MOUTON M. et MASSON M.- Sur un dosage spectrophotométrique de la P.O.P. dans diverses préparations pharmaceutiques. Ann. pharm. franç. 1959, 17, 1, 72-74.
- 482 PERRAULT M. et DRY J.- Thérapeutique des migraines de l'urticaire, de l'eczéma et de la maladie sérique. E.M.C. 1959, 25.194 A10 et Sem. Hôp. Paris (Thérapeutique) 1959, 5, 417-420.
- 483 PERRAULT M., CAPLIER P. et BORY R.- La part hépatique dans l'hyperfolliculinie de la quarantaine. Rev. intern. Hépat. 1959, 9, 4.
- 484 BURIANA L.-M., CIUREA V. et PASCAL V.- Action de la para-oxy-propionophénone (P.O.P.) sur le cycle sexuel de la truie. Recueil Med. vétér. 1959, 135, 10, 709-720.
- 485 DISCLOS Gh.- Etude de l'action de la para-oxy-propionophénone sur la croissance et la métamorphose du têtard du crapaud accoucheur (Alytes Obstetricans). Mémoire présenté à la Faculté des Sciences de Bordeaux (Service du Pr. Bounhiol).
- 486 TROISIER S.- Endocrinologie sexuelle: Vie med. 1959, n° hors série 93-96.
- 487 DALAYEUN J.- Travaux récents sur la pigmentation cutanée. Cahier R.M.F. 1959, 40, 10, 551-560.
- 488 FAURE J., GUERIN A., LOISEAU P., DUTERTRE F., GOT M. et FRESSY J.- Considérations critiques sur l'électroencéphalogramme de femmes atteintes de troubles gynécologiques. Rev. neurol. 1959, 100, 4, 344-349.
- 489 ABOUDARAM P.- Endocrinologie de la gestation. Maroc méd. 1959, 411, 1191-1195.
- 490 FARCOT A.- Vitamine A et syndrome prémenstruel. Maroc méd. 1959, 411, 1227-1233.
- 491 COIRAULT R., JARRET R., GIRARD V. et DESCLOS S.- Intérêt de la fixation thyroïdienne du radio-iode 1-131 dans les troubles psychopathologiques. C.R. séance 28 Juin 1959. Groupe d'Etude de Psycho-Pharmacologie Biochimique, Société Moreau de Tours (Intervention du Pr. BARUK.)

- 492 SETNIKAR I. et MUEMANN W.- Pharmacologie du sulfate de p-hydroxypropio-phénone. Il farmaco, ed. Sci. 1958, 13, 541.
- 493 TONG-IRI WHEE, MASAOKI YANAGAWA and TAIJILLENISHI.- Pharmacological studie on alpha-phenylbutyric acid and para-hydroxypropio-phenone. Osaka Shiritsu Daigaku Igaka Zasshi (Journal), 1958, 7, 1.230-1.237.
- 494 BABA T.- Inability of p-hydroxypropio-phenone to inhibit the appearance of spontaneous hepatomas in the C3H. J. Nat. Cancer Inst. 1960, 24, 3, 685-690.
- 495 BABA T.- Inhibitory effect of p-hydroxypropio-phenone (P.H.P.) upon experimental induction of hepatoma in rats fed with butter yellow (DAB); Gann. 1957, 48, 145-158.
- 496 MONIER C.- Essai d'étude du mode d'action de la paraoxypropio-phénone. Algérie Méd. 1960, 64, 3, 280-283.
- 497 SIMONIN R.- Le traitement de la ménopause. Ses buts, ses médications, ses méthodes. Sud méd. chir. 1959, 2450, 3078.
- 498 GRAPULIN G. Risultati a distanza nel trattamento di tumori maligni metastatizzati con paraossipropiofenone. Chir. ital. 1962, 14, 5, 598-608.
- 499 TRAN DINH DE, NGUYEN HUU NAM et BUU-HOI N.P.- Chemotherapy of chorioepithelioma in Viet-nam. Cancer Chemother. Rep. 1961, 13, 167-173.
- 500 FERRAULT M. et Boris KLOTZ .- Traitement du syndrome commun de la ménopause climatérique. Sem. Hôp. Paris, 1961, 38/39, 2.189-2.197.
- 501 MICHEL B. et DERYCKE-MAVIER M. (Mme).- La cure préparatoire de paraoxypropio-phénone (FRENANTOL), comme "économiseur d'insuline" dans la cure de Sakel. Inform. thér. 1963, 4, 23-29.
- 502 DERYCKE-MAVIER M. (Mme).- L'utilisation de la paraoxypropio-phénone comme "économiseur d'insuline" dans la cure de Sakel. Thèse Clermont Ferrand 1962.
- 503 ARVAY A., NYIRI I., RAKOSI M. et BURIS L.- Contribution à l'étude des modifications du fonctionnement de l'adénohypophyse par des substances pharmacologiques. Ann. Endocr. (Paris) 1962, 23, 2, 136-199.
- 504 MININNI D.- L'impiego di frenatori iposari in chirurgia. Osped. ital. Chir. 1962, 6, 6, 707-715.
- 505 FERRAULT M., DRY J. et ETIENNE M.- Les grandes lignes thérapeutiques des maigreurs et des obésités. Thérapie 1962, 12, 5, 343, 913.
- 506 GAUDEFFOY M.- La paraoxypropio-phénone en endocrinologie gynécologique. Gynéc. prat. 1963, 2, 143-159.
- 507 PHILADELPHY et MARBERGER E.- Untersuchungen über die Wirkung des p-Oxypropio-phenon als "Hypophysen-Zügler" an der Ratte. Wien. med. Wschr. 1963, 32, 610-621.
- 503 FERRAULT M.- Quelques problèmes thérapeutiques posés par les associations médicamenteuses en endocrinologie. Thérapie 1963, 13, 5, 1.039-1.109.

- 509 LACASSAGNE A., BUU-HOI N.P., HUPST L.(lme) et GIA W.B.- Inhibition complète par la p-hydroxyacétophénone de l'activité cancérogène du jaune de beurre sur le foie du rat. C.R. Acad. Sci. Paris 1964, 258, 5.763-5.766.
- 510 GARGOLLO C.- Para-oxi-propio-fenona e insulina. IV Réunion Soc. esp. Diabetes 1955 (junio) (Communic.) 31-33.
- 511 MININNI D.- Alterazioni a carico della sfera genitale interna di donne in corso di trattamento con paraossi-propiofenone. Osped. Ital. Chir. 1964, 10, 6, 668-672.
- 512 GOSALVEZ y GOSALVEZ M.- Quimioterapia anticancerosa. Rev. esp. Oncol. 1964, 11, 2, 406-407, 415-416, 416-417; 418.
- 513 KANTNER A.- Inhibition of hypophysial activity by paraoxypropiofenone in acne vulgaris. Derm. Internat. 1965, 4, 9-12.
- 514 BAILLY P.J., HARANT Y. et LANFRANCHI J.- Intérêt d'une médication à visée neuro-endocrinienne dans le traitement des obésités féminines. Prog. méd. (Paris), 1965, 93, 14, 572-581.
- 515 FILIPONE C. et MACCARI A.- Il para-ossi-propiofenone nella terapia medica del glaucoma. Atti. Acad. Fisiocr. Siena 1965, 14, 274-283.
- 516 GUIJOSA PERNUS J., BAENA HERNERA L., GONZALEZ RODRIGUES D., GOSALVEZ GOSALVEZ M.- El tratamiento de los tumores hormonodependientes con "para-oxi-propiofenona", droga frenadora hipofisio-diencefalica. Rev. clin. esp. 1965, 97, 313-316.
- 516 Bis GUIJOSA PERNUS J.- Etiopatogenia, diagnostico y tratamiento medico del cancer. Monografias Coleccion de Estudios Médicos. Ed. Montecorvo, Madrid, 1965, p. 265.
- 517 Irène BERNARD.- Le problème des mastodynies, in "Les Mastopathies (cancers et infections exceptés)" 23èmes Assises Françaises de Gynécologie, Bordeaux, 1966, Ed. Masson, p. 215.
- 518 BOLGERT M. et LE SOURD M.- A propos de 91 naevo-carcinomes traités depuis 1947. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1966, 73, 5 bis, 666-674.
- 519 UNAKAR Nalin J.- p-Hydroxypropiofenone vs CCl₄- induced injury. Arch. Path. 1966, 82, 170-177.
- 520 KIZER D.E., HOWELL B.A., COX B., SHIPLEY B.C. and CLOUSE J.A.- Effect of hypophysectomy or p-Hydroxypropiofenone on hepatic precancerous changes in rats given thiocetamide or 3'methyl-4-dimethylaminoazobenzene. Proc. Soc. Biol. 1967, 124, 4, 1.025-1.029.
- 521 NIENDORF F.- Neoplasmen im Gefolge der nidation. Mitt. Ges. Bekämpf. Krebskrank 1967, 4, 5, 611-642.
- 522 KJELDGAARD K. and CLAUSSEN O.G.- Search for new chemotherapeutics. Arzn. Forsch. 1967, 6,
- 523 HADNAGY Cs. and BOFNEMISZA P.- The effect of Frenantol on inhibition of the hypophysis in diabetics. Sixth Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm, Juillet-Août 1967, in Clinic of Internal Medicine II, Tg Mures (Roumanie).

- 524 GUIJOSA PERNUS.- L'emploi de la paraoxypropio-phénone dans diverses affections mammaires bénignes et malignes. Comm. Congrès Oncologie, Tokyo 1966 - Maison de la Chimie, 1967.
- 525 DUNET R.- Traitement actuel des hyperthyroïdies. Méd. int. 1967, 4 bis, 74-80.
- 526 PERRAULT M.- Pharmacologie des antithyroïdiens de synthèse. Congrès Union Thérapeutique International, Parme 1966, 2, 25-42.
- 527 GRAPULIN G.- Esperienza col paraossipropiofenone (Frenantol) nel trattamento delle displasie e del carcinoma mammario metastatizzato. Chir. ital. 1967, 19, 3, 306-312.
- 528 MININNI D.- Alterazioni indotte dal paraossi-propiofenone sulle ghiandole endocrine di ratti interi e castrati. Osped. Ital. - chir. 1964, suppl. 7 (3 parties) 37-54.
- 529 MININNI D.- Alterazioni a carico delle ghiandole endocrine di ratti interi e castrati trattati con estrogeni. Osped. Ital. - chir. 1964, Suppl. 7 (3 parties) 75-91.
- 530 MININNI D.- Insorgenza di tumore da 20-metilcolantrene e alterazioni delle ghiandole endocrine nei ratti. Osped. Ital.- Chir. 1964, suppl. 7, 105-115.
- 531 CARRETTE P.- Le Frénantol en psychiatrie. Maison de la Chimie 1967.
- 532 CRANGU M.- La prophylaxie de la transformation kystique de l'ovaire restant par inhibition hypophysaire avec de la para-oxy-propio-phénone (P.O.P.). Maison de la Chimie 1967.
- 533 GAYRAL L.- Propos maigres et gros sur le Frénantol. Maison de la Chimie 1967.
- 534 MATHIEU.- Le Frénantol dans les douleurs inter-menstruelles. Maison de la Chimie 1967.
- 535 BOULARD Cl. et J. SALANOVA.- Traitement des hyperthyroïdies. E.M.C. Thérapeutique - 1970, 25.204 - A30 - 1-8.
- 536 CROISY-DELSEY.- Utilisation thérapeutique de la P.O.P.. Diplôme d'Etude Supérieure Mars 1971.
- 537 VISCONTI M.F. et CARRERAS L.- Istologia dell'ipofisi e della ghiandola mammaria nel trattamento con para-ossi-propiofenone. Notiz. sanit. 1956, 5, 17, 4, (Roma)
- 538 LACASSAGNE A., BUU-HOI N.P., HURST L. (Mme), et N.G.B. GIAO.- Absence d'effets inhibiteurs des cétones phénoliques du type de la p-hydroxy-propio-phénone, ainsi que l'op¹ DDD, sur la cancérisation du foie du rat par la diethylnitrosamine. C.R. Acad. Sci. 1964, 258, 5.763-5.766.
- 539 DOODS E.O., GOLBERG L., LAWSON W. et ROBINSON R.-. Nature, 1938, 14, 247.
- 540 Medicinal Chemistry, 2, Wiley - N.Y. 1956.

